FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1975 - N° 55

ETUDE CHEZ L'ALCOOLIQUE CHRONIQUE DE L'INFLUENCE DE L'ETHANOL SUR L'ACTIVITE SYMPATHICO-MEDULLOSURRENALIENNE ET LES CONSTITUANTS LIPIDIQUES DU PLASMA

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 26 SEPTEMBRE 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Charles-Henri SIMON

né le 17 Février 1945 à Saint-Sever (Landes)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0018

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1975 - N° 55

ETUDE CHEZ L'ALCOOLIQUE CHRONIQUE DE L'INFLUENCE DE L'ETHANOL SUR L'ACTIVITE SYMPATHICO-MEDULLOSURRENALIENNE ET LES CONSTITUANTS LIPIDIQUES DU PLASMA

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 26 SEPTEMBRE 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Charles-Henri SIMON

né le 17 Février 1945 à Saint-Sever (Landes)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.	J.B..BOUHEY	: Doyen
M.	A. MARIN	: Assesseur
M.	R. PUTELAT	: Assesseur
M.	J.P. DIDIER	: Assesseur
M.	J. GUERRIN	: Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire

M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs Titulaires

Anatomie et organogenèse : P. BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire

Biochimie : P. PADIEU

Cardiologie : J.B. BOUHEY

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLARD

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé Publique , Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Professeur chargé de cours à titre permament

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maîtres de Conférences Agrégés

Anatomie et Organogenèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL

Gynécologie et Obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale , Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive: P. GRAMMON

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic: M. WEILER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Professeur associé

Anatomie pathologique : R. GARNEAU

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

PRESIDENT: Professeur J. KLEPPING

MEMBRES: Professeur A. MARIN
Professeur Agrégé Y. MINAIRE
Professeur Agrégé J.P. DIDIER

A ma femme,

A Olivier,

A mes Parents,

Ce travail représente l'aboutissement de leurs efforts, qu'ils le considèrent comme un témoignage de mon affection.

A mes Beaux-Parents,

En témoignage de mon attachement.

A mes soeurs.

A toute ma Famille.

A Monsieur et Madame PASSERAT.

A mes amis,

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. KLEPPING

Il a accepté de nous confier ce travail bien représentatif des préoccupations de son Laboratoire, et de nous guider avec fermeté et bienveillance tout au long de sa réalisation.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence du Jury de cette Thèse.

Qu'il soit ici remercié pour la confiance dont il a témoigné à notre égard et pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur A. MARIN

Nous le savons très ouvert aux données physiologiques qui peuvent éclairer les mécanismes responsables des comportements humains

Il a accepté avec bienveillance de faire partie de notre Jury de Thèse.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé Y. MINAIRE
de la Faculté de Médecine de LYON

Il a bien voulu nous initier à la physiologie et à l'exploration fonctionnelle digestives.

Sa présence dans notre Jury prend donc une signification toute particulière et nous tenons à lui exprimer ici notre vive reconnaissance pour la qualité de son enseignement et la chaleur de son accueil dans son Laboratoire.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. DIDIER

Il a su nous communiquer son enthousiasme pour la Recherche; nous avons souvent apprécié son esprit scientifique et ses qualités humaines.

Il s'est toujours trouvé disponible pour nous aider et nous conseiller.

Nous tenons à lui exprimer ici toute notre reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont permis, par leur aide, de réaliser ce travail.

Monsieur le Professeur Claude KLEPPING

Il a bien voulu nous confier les malades qui ont fait l'objet de cette étude.

Madame le Docteur DUSSERRE
Madame MILAN

Leur aide a été déterminante dans l'exploitation statistique de nos résultats.

Monsieur GUILLAND

Il s'est chargé de la réalisation des dosages.

Madame RATH

Pour sa contribution à la bibliographie.

Tous les assistants du Laboratoire de Physiologie

Les Techniciens du Laboratoire de Physiologie et du Centre d'exploration fonctionnelle.

La surveillante et les infirmières du Service de Médecine III

Pour leur collaboration efficace et amicale.

Madame OLLAGNIER
Madame VOISIN

Pour leur aide sympathique dans la réalisation matérielle de cette thèse.

- PLAN DE LA THESE -

I - INTRODUCTION ..... page 1

II - MATERIEL ET METHODES ..... page 4

A - LES DIFFERENTES SERIES DE SUJETS ..... page 5

B - PROTOCOLE ..... page 12

C - TECHNIQUE DE DOSAGE ..... page 20

D - METHOLOGIE STATISTIQUE ..... page 23

III - EXPOSE DES RESULTATS ..... page 26

A - ETUDE DE LA POPULATION DE 102 SUJETS NON ETHYLIQUES HOSPITALISES ..... page 27

B - RESULTATS OBTENUS DANS LA SERIE TEMOIN ..... page 27

C - RESULTATS OBTENUS DANS LA SERIE ALCOOL ..... page 35

D - RESULTATS OBTENUS DANS LA SERIE ALCOOL-EFFORT.. page 44

E - EXPLOITATION STATISTIQUE DES RESULTATS ..... page 53

IV - DISCUSSION ..... page 66

A - CHOIX DE L'ECHANTILLON D'ETHYLIQUES CHRONIQUES page 67

B - METABOLISME DE L'ETHANOL- CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION ..... page 71

C - ETHANOL ET ACTIVITE SYMPATHICO-MEDULLOSURRENALIENNE ..... page 78

D - ETHANOL ET MODIFICATIONS METABOLIQUES ..... page 82

E - ETHANOL ET CAPACITE D'ADAPTATION A L'EFFORT.... page 85

V - CONCLUSIONS ..... page 88

VI - BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

Les propriétés pharmacologiques de l'éthanol*, ont donné lieu depuis fort longtemps à de nombreux travaux. Il est cependant frappant de constater que ceux-ci ont été réalisés dans leur très grande majorité chez l'animal, et, tout particulièrement, le Rat dont le comportement vis à vis de l'alcool est tout à fait différent de celui de l'Homme sur ce point. On peut souligner qu'il n'existe pas de Rat "buveur" ce qui, sur ce plan expérimental, oblige à utiliser des procédés expérimentaux fort éloignés des conditions nutritionnelles normales pour obtenir chez cet animal une intoxication par l'éthanol de manière chronique. On a le plus souvent recours à des épreuves d'éthanolisation réalisées par intubation gastrique ou meme des injections par voie intrapéritonéale de solutions d'éthanol fortement concentrées aboutissant à des taux d'alcoolémie élevés.

De même, si l'on étudie les données de la littérature concernant les propriétés de l'éthanol obtenues chez l'Homme, on peut également observer que ces études ont été effectuées principalement chez le sujet sain, alors que chez l'alcoolique chronique le clinicien se bornait à faire le bilan des différentes altérations fonctionnelles et organiques induites par une longue imprégnation éthylique.

Ces observations nous ont amené à envisager une étude des propriétés de l'éthanol chez l'éthylique chronique en nous limitant à trois domaines différents; la sphère adrénergique, le métabolisme lipidique, et l'adaptation à l'exercice musculaire. Ces objectifs ne sont différents qu'en apparence. En fait la trame adrénergique les relie entre eux dans la mesure où on envisage l'éthanol en tant que facteur de stress. Dans cette perspective, on peut prendre en considération le shéma physiopathogénique suivant lequel l'éthanol par ses effets stressants entraîne une stimulation de l'activité adrénosympatique. Dans un second temps, les catécholamines libérées en excès seront responsables de perturbations métaboliques, en particulier par leur rôle hyperlipidémiant.

* On utilisera indifféremment les termes alcool et éthanol avec une même signification.

L'état de stress induit par l'éthanol devrait alors encore s'exagérer de par ses répercussions métaboliques au cours d'une épreuve d'effort compte-tenu des exigences énergétiques du travail musculaire. En d'autres termes, le stress toxique de l'alcool permettrait de moins bien supporter le stress physique de l'exercice musculaire.

Au terme de cette introduction on peut donc résumer l'objet de ce travail en rappelant les questions que nous nous sommes posées à propos de l'alcoolique chronique:

- L'éthanol possède-t-il comme il a été démontré chez l'animal et l'Homme sain un effet de stimulation de l'activité adréno-sympathique? Cette augmentation de l'activité adréno-sympathique relève-t-elle d'une action spécifique de l'éthanol au niveau des structures adrénergiques ou d'une action spécifique caractéristique de la conception classique du stress?

- Les répercussions métaboliques de l'éthanolisation peuvent-elles etre rapportées aux effets propres de l'alcool, en particulier au niveau du foie, ou relèvent-elles indirectement des propriétés des catécholamines libérées en excès du fait du rôle stressant de l'éthanol?

- L'effet stressant de l'éthanol et les répercussions métaboliques de l'éthanol constituent-ils une influence défavorable sur les capacités d'adaptation à l'effort?

II - MATERIEL ET METHODES

A - LES DIFFERENTES SERIES DE SUJETS

Toutes nos explorations ont été réalisées chez des sujets hospitalisés dans un service de Médecine*. En fonction du protocole utilisé, on peut envisager le classement en plusieurs séries :

I - Sujets hospitalisés non éthyliques chroniques

Cette série comporte 102 sujets hospitalisés. Le motif de leur hospitalisation est varié, principalement d'ordre gastro-entérologique. A l'interrogatoire ils ne signalent pas de consommation élevée d'alcool, et l'examen clinique et biologique n'a pas révélé chez eux d'éthylisme chronique.

2 - Série d'éthyliques chroniques soumis à une perfusion témoin de sérum physiologique sans éthanol. (Série témoin)

Cette série comporte cinq sujets dont les principales caractéristiques sont résumées dans le "Tableau I".

3 - Série d'éthyliques chroniques soumis à une perfusion d'éthanol. (Série Alcool)

Cette série est constituée par onze sujets dont les principales caractéristiques sont résumées dans le "Tableau II".

4 - Série d'éthyliques chroniques soumis à une perfusion d'éthanol suivie d'une épreuve d'effort. (Série Alcool-Effort)

Cette série est constituée par quinze sujets dont les principales caractéristiques sont résumées dans le "Tableau III".

* Service de Médecine III. (Professeur Claude KLEPPING).

N°	NOM PRENOM	AGE	INTOXICATION	FOIE	FONCTION HEPATIQUE	TROUBLES METABOLIQUES	PATHOLOGIE ASSOCIEE
1	BAT... Adrien	61	VIN 3l./j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: CIRRHOSE CONSTITUEE	SYNDROME INFLAMMATOIRE CYTOLYSE	CARENCE EN VITAMINE B12	ANEMIE MACROCYTAIRE
2	FAB... Edouard	57	VIN 1l/j.	HEPATOMEGALIE	CYTOLYSE	---	BRUCELLOSE
3	DID... Aimé	52	VIN 3-4 l/j.	HEPATOMEGALIE LAPAROSCOPIE: CIRRHOSE MICRONODULAIRE	CYTOLYSE RETENTION BILIAIRE	---	---
4	LAG... Michel	45	VIN 4-5 l/j.	LAPAROSCOPIE: ASPECT DE STEATOSE PONCTION-BIOPSIE: HEPATITE ETHYLIQUE	SYNDROME INFLAMMATOIRE CYTOLYSE INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE	---	PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE
5	LAB... Louis	68	VIN 1,5 l/j.	HEPATOMEGALIE	SYNDROME INFLAMMATOIRE CYTOLYSE	---	HEMORRAGIE DIGESTIVE PAR GASTRITE ULCEREE

TABLEAU I

SERIE TEMOIN SANS ALCOOL

N°	NOM PRENOM	AGE	INTOXICATION	FOIE	FONCTION HEPATIQUE	TROUBLES METABOLIQUES	PATHOLOGIE ASSOCIEE
1	BRU... Marcel	63	VIN 1,5 l/j.	PONCTION-BIOPSIE: HEPATITE CYTOLYTIQUE ET STEATOSE	SUBNORMALE	---	HERNIE HIATALE LEUCOPLASIE OESOPHAGIENNE
2	LUC... Henri	75	VIN 2 l/j.	LAPAROSCOPIE: GROS FOIE MICRONODULAIRE	---	HYPERAZOTEMIE	ULCERE GASTRIQUE
3	ROV... Henri	66	VIN 1,5 l/j.	HEPATOMEGALIE LAPAROSCOPIE: ASPECT DE CIRRHOSE	---	---	ANEMIE HYPERCHROME
4	JEZ... André	55	INAVOUEE	HEPATOMEGALIE LAPAROSCOPIE: ASPECT DE CIRRHOSE	---	---	---
5	AHM... Mohamed	44	VIN 4l/j.	HEPATOMEGALIE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	---	NEVROSE
6	JOV. Charles	48	VIN 2 l/j. + apéritifs	HEPATOMEGALIE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	---	POLYNEVRITE ULCERE DUODENAL

TABLEAU II
SERIE ALCOOL

.../.

N°	NOM PRENOM	AGE	INTOXICATION	FOIE	FONCTION HEPATIQUE	TROUBLES METABOLIQUES	PATHOLOGIE ASSOCIEE
7	PER... François	41	VIN 21/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: STEATOSE MAJEURE	SYNDROME INFLAMMATOIRE INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE	---	HEMATEMESE PAR GASTRITE
8	FRI... Gilbert	43	VIN 31/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: FOIE NODULAIRE	---	---	POLYNEVRITE GASTRITE
9	BAZ... Louis	54	BIERE 21/j. + VIN	HEPATOMEGALIE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	PREDIABETE	NEVRITE OPTIQUE
10	MON... Alfred	54	VIN 21/j. + APERITIFS	SYNDROME INFLAMMATOIRE CYTOLYSE - INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE - RETENTION BILIAIRE	HEPATOMEGALIE	---	PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE
11	BOU... Charles	64	VIN 21/j. + APERITIFS	SYNDROME INFLAMMATOIRE INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE	HEPATOMEGALIE	---	---

TABLEAU II

SERIE ALCOOL

N°	NOM PRENOM	AGE	INTOXICATION	FOIE	FONCTION HEPATIQUE	TROUBLES METABOLIQUES	PATHOLOGIE ASSOCIEE
1	SEU... Joseph	58	VIN plus de 2 l/j.	LAPAROSCOPIE: FOIE NORMAL	SUBNORMALE	PREDIABETE	EPILEPSIE OBESITE
2	MIC... Marius	51	VIN 2-3 l/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: CIRRHOSE STEATOSE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	HYPERLIPIDEMIE MIXTE	---
3	WAN... Jean	65	VIN 2 l/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: HEPATITE ETHYLIQUE CIRRHOSE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	HYPERTRIGLYCERIDEMIE ENDOGENE	---
4	FU M... ANDRE	68	VIN 2l/j.	PONCTION-BIOPSIE: STEATOSE MAJEURE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	---	OBESITE CANCER COLIQUE
5	LAD... ANDRE	46	VIN 3l/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: NORMALE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	---	DYSPEPSIE
6	MIC... Antonio	60	VIN 3-4 l/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: CIRRHOSE DEBUTANTE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	HYPERTRIGLYCERIDEMIE	---
7	SIM... MARCEL	62	VIN 2l/j.	LAPAROSCOPIE: HEPATITE ETHYLIQUE	NORMALE	PROTEINURIE	HEMORRAGIE DIGESTIVE MEDICAMENTEUSE

TABLEAU III

SERIE ALCOOL EFFORT

.../...

N°	NOM PRENOM	AGE	INTOXICATION	FOIE	FONCTION HEPATIQUE	TROUBLES METABOLIQUES	PATHOLOGIE ASSOCIEE
8	VAL... Pierre	58	VIN 2 l/j.	NORMAL CLINIQUEMENT	NORMALE	HYPOGLYCEMIE	PANCREATITE CHRONIQUE
9	ROS... André	64	VIN 21/j.	PONCTION-BIOPSIE: CIRRHOSE STEATOSE	NORMALE	---	---
10	DIA... Aires	48	VIN 3 l/j.	LAPAROSCOPIE: FOIE NODULAIRE PONCTION-BIOPSIE: CIRRHOSE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	DIABETE HYPERTRIGLY-CERIDEMIE	HEMORRAGIE DIGESTIVE MEDICAMENTEUSE
11	BLA... Bernard	43	VIN 2-3 l/j.	LAPAROSCOPIE: FOIE NORMAL	NORMALE	PREDIABETE	OBESITE EPILEPSIE
12	URE... André	46	VIN 1,5 l/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: HEPATITE ETHYLIQUE CIRRHOSE	SYNDROME INFLAMMATOIRE INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE	---	---
13	DRU... Paul	61	VIN 4-5 l/j.	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: HEPATITE ETHYLIQUE	SUBNORMALE	---	---

TABLEAU III

SERIE ALCOOL EFFORT (suite)

.../...

N°	NOM PRENOM	AGE	INTOXICATION	FOIE	FONCTION HEPATIQUE	TROUBLES METABOLIQUES	PATHOLOGIE ASSOCIEE
14	GOI... Louis	63	VIN) 2 l/j. BIERE	HEPATOMEGALIE PONCTION-BIOPSIE: CIRRHOSE HEPATO-SIDEROSE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	---	---
15	GAU... Louis	52	VIN 3 l/j.	HEPATOMEGALIE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	---	---

TABLEAU III

SERIE ALCOOL EFFORT (fin)

B - PROTOCOLE

I - DISPOSITIONS COMMUNES A L'ENSEMBLE DES SERIES EXPERIMENTALES ; REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

a) Pour éviter l'incidence d'un déséquilibre nutritionnel sur les différents paramètres envisagés, les trois jours qui précèdent l'épreuve, le jour de l'épreuve, ainsi que le lendemain, le sujet est soumis à un régime équilibré apportant 2500 calories par 24 heures, comportant 45% de glucides, 15% de protides et 40% de lipides, préconisé par LOSOWSKI (81). Ces régimes sont calculés et réalisés par une diététicienne spécialisée.

b) Durant la même période, l'utilisation du tabac et des boissons alcoolisées sous toutes leurs formes est proscrite.

c) De plus, tout traitement médicamenteux est suspendu, et en particulier toute drogue dont les métabolites sont susceptibles d'interférer par leur fluorescence propre dans le dosage fluorométrique des catécholamines. Il s'agit en particulier des sympathicomimétiques, de la chlorpromazine et des barbituriques, de la théophylline et tétracycline.

Pour la même raison, les aliments tels que thé, café, vanille, banane, sont exclus du régime.

De même, aucun des malades n'a pris de médicament susceptible d'interférer directement avec le métabolisme des catécholamines, tels que les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase, l'alpha-méthyl-DOPA, les réserpiniques, la guanethidine et la L-DOPA.

d) Pendant la durée de l'épreuve, le sujet mène l'activité physique réduite habituelle des hospitalisés. Aucun de nos sujets n'était ni impotent ni grabataire.

2 - PROTOCOLE D'ETUDE UTILISE DANS LA SERIE DE SUJETS SOUMIS A UNE EPREUVE D'ETHANOLISATION

a) La veille de l'épreuve :

Collecte des urines de 24 heures sur 15 ml. HCl 10 N. Le prélèvement est conservé au réfrigérateur à + 4°C pendant la durée de la collecte, et ensuite jusqu'au dosage. Ce prélèvement témoin est répertorié "U 0".

b) Le jour de l'épreuve :

- Le sujet à jeun depuis la veille au soir est soumis à 7 heures du matin à une perfusion d'éthanol.

Nous avons adopté la technique préconisée par FONTAN (31). Elle consiste à administrer en perfusion endoveineuse 60 g. d'éthanol pur à 95°, dans 0,750 l. de soluté de chlorure de sodium à 9g/l. La perfusion est réalisée à débit constant sur une durée de trois heures exactement.

- A la fin de la perfusion, soit à 10 heures du matin, le sujet absorbe 0,300 l. d'eau minérale pour assurer une diurèse suffisante.

- Repas :

A 12 heures, soit 2 heures après la fin de la perfusion, il est servi au malade un repas standard glucido-protidique de 600 calories pour éviter l'incidence d'un jeûne trop prolongé.

- Prélèvements sanguins :

Un prélèvement témoin, répertorié "T", est effectué à 7 heures, juste avant l'installation de la perfusion. Sur ce prélèvement sont dosés :

lipides totaux
cholestérol
triglycérides
acides gras libres

alcoolémie

glycémie

pyruvicémie

lactacidémie.

Le même prélèvement est répété :

deux heures après la fin de la perfusion, soit à I2 heures au temps répertorié "R2";

4 heures après la fin de la perfusion, soit à I7 heures, au temps répertorié "R4".

24 heures après le début de la perfusion, soit à 7 heures le lendemain de l'épreuve, au temps répertorié "R5".

Entre ces trois bilans complets sont intercalés des bilans restreints comportant

acides gras libres

alcoolémie.

Ces prélèvements restreints sont effectués :

I heure après le début de la perfusion, soit à 8 heures du matin, au temps répertorié "PI"

2 heures après le début de la perfusion, soit à 9 heures du matin, au temps répertorié "P2"

A la fin de la perfusion, soit à IO heures du matin, au temps répertorié "P3"

Une heure après la fin de la perfusion, soit à II heures du matin, au temps répertorié "RI"

4 heures après la fin de la perfusion, soit à I4 heures, au temps répertorié "R4".

Prélèvements urinaires :

Recueil des urines de 7 heures à I3 heures sur HCl IO N. Ce prélèvement est répertorié "U1".

Recueil des urines de I3 heures à 19 heures sur HCl IO N. Ce prélèvement est répertorié "U2".

Recueil des urines de la nuit, de 19 heures à 7 heures sur HCl IO N. Ce prélèvement est répertorié "U3".

c) Le lendemain de l'épreuve

Recueil des urines de 24 heures, de 7 heures à 7 heures, sur 15 ml HCl 10 N. Ce prélèvement est répertorié "U4".

Sur les 5 échantillons urinaires sont dosés les catécholamines, adrénaline et noradrénaline, et leurs principaux métabolites, acide vanillyl-mandélique (VMA), et bloc métanéphrine-normétanéphrine.

* Le schéma de la figure 1 permet d'illustrer les principales caractéristiques de ce protocole.

3 - PROTOCOLE D'ETUDE UTILISE DANS LA SERIE DE SUJETS SOUMIS A UNE PERFUSION TEMOIN SANS ETHANOL

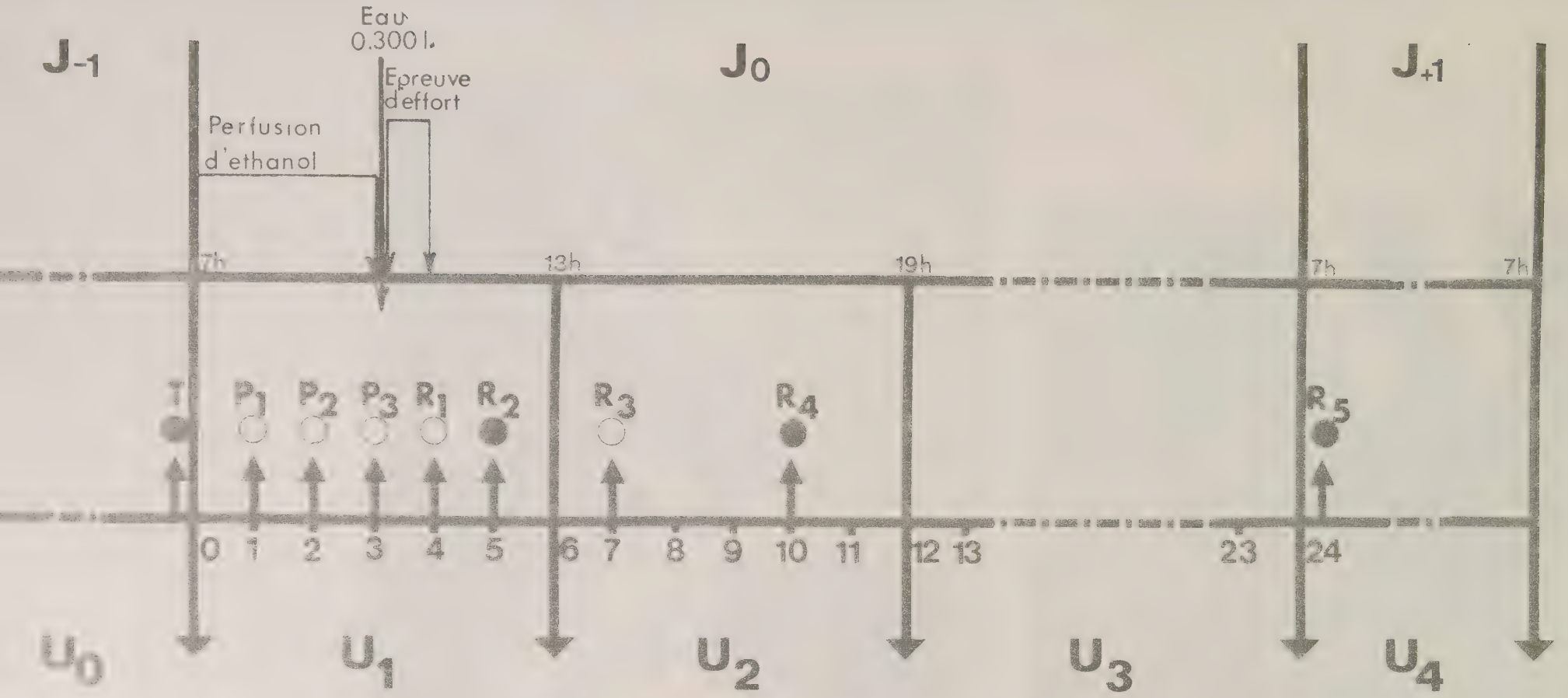
Dans cette série, le protocole se déroule exactement de la même manière que dans la série des sujets soumis à une épreuve d'éthanolisation à la différence près qu'il n'est pas ajouté d'alcool dans la perfusion de soluté physiologique de chlorure de sodium.

4 - PROTOCOLE D'ETUDE UTILISE DANS LA SERIE DE SUJETS SOUMIS A UNE EPREUVE D'ETHANOLISATION SUIVIE D'UNE EPREUVE D'EFFORT

Le protocole se déroule dans un premier temps de façon identique à celui de la série des sujets soumis à éthanolisation, mais à la fin de la perfusion d'éthanol, le sujet est immédiatement soumis à une épreuve d'effort.

Elle est effectuée sur bicyclette ergométrique "MONARK BICYCLE ERGOMETER". (figure2)

Pendant la durée de l'épreuve, l'électrocardiogramme est surveillé en continu grâce à un transmetteur télémétrique "HELLIGE



● BILAN COMPLET

○ BILAN RESTREINT

FIGURE 1

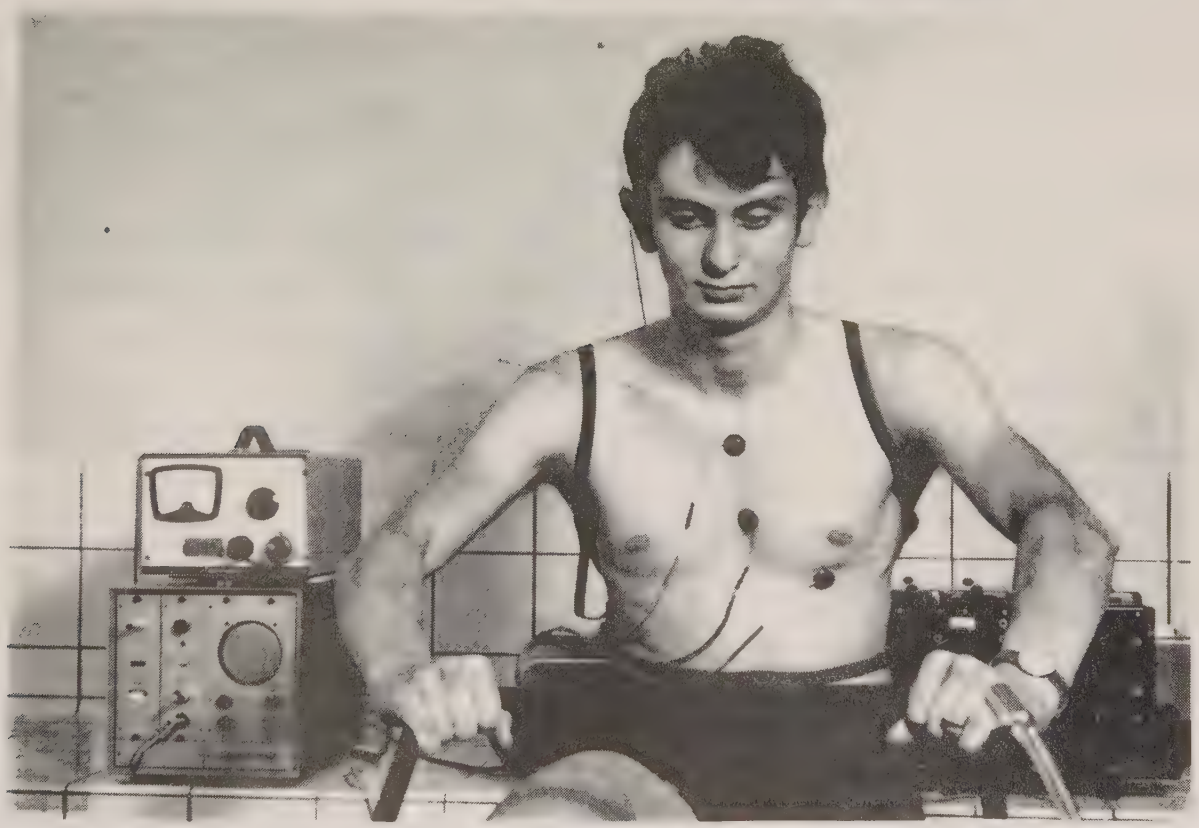


FIGURE 2

La photographie supérieure montre la bicyclette ergométrique utilisée dans cette étude.

La photographie inférieure montre le sujet, porteur des électrodes précordiales, en train de pédaler sur la bicyclette.

KARDIOSCOP 1 V", qui permet la réception à distance de l'électro cardiogramme sur un tube cathodique.

En dérivation, est placé un intégrateur "CARDIOTACHOMETER tupe 104 C.N. ROOD", qui comptabilise les pics positifs de l'électro-cardiogramme et détermine la fréquence cardiaque instantanée (figure 3).

On peut à la suite des travaux de ASTRAND P.O (5) calculer la consommation maximale d'oxygène chez un sujet dont on connait l'âge, le sexe et le poids, en fonction de la charge de travail utilisée et de la fréquence cardiaque obtenue pour cette charge.

Ce calcul s'effectue de façon commode à l'aide d'une abaque mise au point par ASTRAND.

L'épreuve débute par une période de repos qui permet au sujet de se familiariser avec l'appareillage et également de mesurer la fréquence cardiaque au repos.

Ensuite, le sujet commence à pédaler avec une fréquence imposée de 60 tours de pédales par minute. Un tour de pédale complet déplace de 6 mètres un point sur la jante. Le trajet parcouru est donc de 360 mètres par minute.

Après quelques minutes de pédalage à vide pour que le sujet puisse s'échauffer, on ompose au sujet une charge de travail de 0,5 kilogramme-poids, ce qui correspond à un travail mécanique de 180 kilogramme-mètres par minute, soit 29,4 watts.

Dès que la fréquence cardiaque est stabilisée pour cette charge de travail, ce qui demande cinq ou six minut es, on augmente la charge de travail par paliers de 0,5 kg-p durant 5 mn, jusqu'à obtention d'une fréquence cardiaque stable comprise entre 130 et 140 pulsations par minute.

Cette épreuve d'effort dure en moyenne trente

Après arrêt de l'effort, pendant la période

ration, la fréquence cardiaque est suivie pendant 20) 30 minute

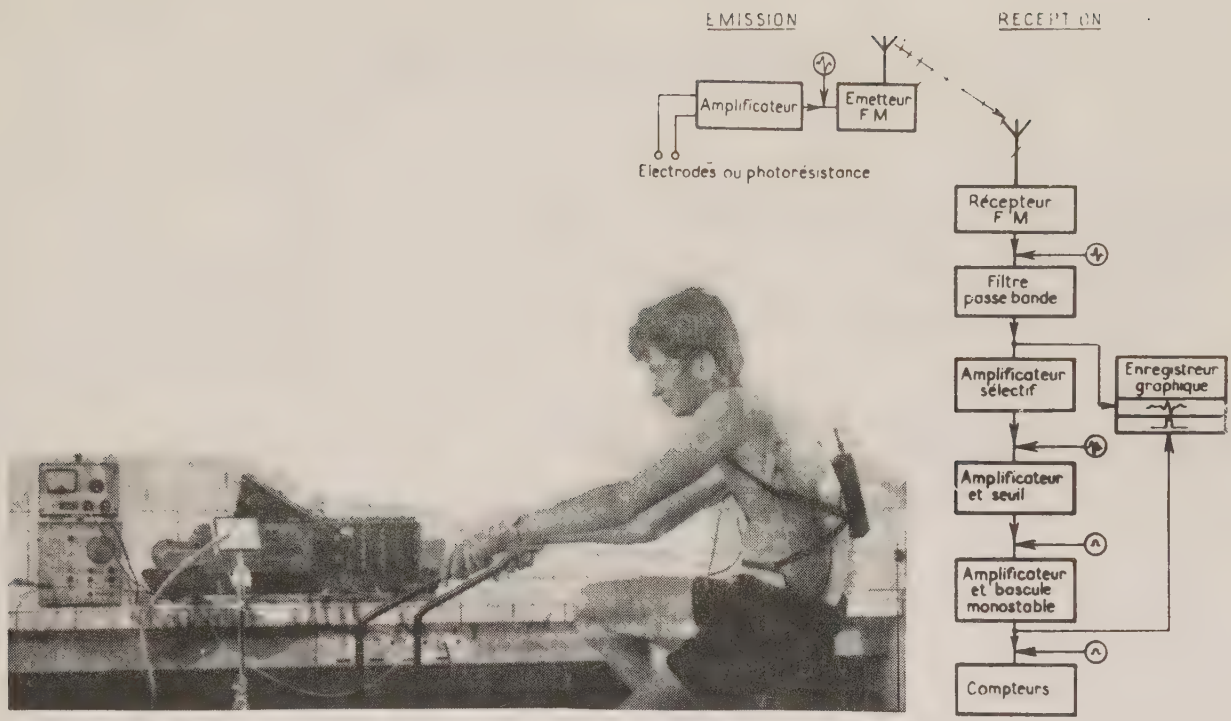


FIGURE 3

Détermination de la fréquence cardiaque au cours de l'exercice musculaire par télémesure.

Le sujet est porteur du dispositif émetteur. A la gauche de la figure, on remarque le système de réception des signaux avec son tube cathodique, surmonté par un intégrateur fournissant la fréquence cardiaque instantanée ainsi que la fréquence moyenne.

C - TECHNIQUES DE DOSAGE

1 - DETERMINATION DE L'ALCOOLEMIE

Nous avons utilisé la méthode enzymatique à l'alcool-deshydrogenase (A.D.H.) réalisée sur une chaîne "Auto-analyseur TECHNICON", complétée par un fluorimètre "JOBIN-YVON" (technique de CHOISY-BOY (15) et STUDIEVIC (116)).

Le principe du dosage repose sur l'oxydation de l'éthanol en acetaldehyde sous l'action de l'alcool-deshydrogenase, en présence de NAD. Le NADH2 formé par la réaction est excité à 360 nm, et manifeste un pic de fluorescence à 480 nm.

2 - DOSAGE DES CATECHOLAMINES URINAIRES ET DE LEURS METABOLITES

a) Adrénaline et nor-adrénaline (technique de ZUSPAN-COLEY (134))

Le dosage s'effectue après hydrolyse des urines en milieu acide qui libère les amines conjuguées, et après purification de l'hydrolysat par passage sur une colonne d'alumine qui permet d'isoler l'adrénaline et la noradrénaline.

C'est une méthode de dosage différentiel basée sur la formation de composés trihydroxyindoliques fluorescents obtenus par oxydation des catécholamines sous l'action du ferricyanure de potassium.

La lecture s'effectue par spectro-fluorométrie.

b) Bloc métanéphrine-normétanéphrine

Le dosage fait appel à la méthode de PISANO (97).

Le principe de la méthode consiste à transformer la métadrénaline et la normétadrénaline en vanilline sous l'action du métapériodate de sodium.

La vanilline est dosée au spectrophotomètre à la longueur d'onde de 350 mμ.

c) Acide vanillyl-mandélique (PISANO 1962 (98))

L'acide vanillyl-mandélique, extrait de l'urine par l'acétate d'éthyle est oxydé en milieu alcalin par le périodate en vanilline.

La vanilline ainsi formée est dosée par spectrométrie à 360 mμ.

3 - DOSAGE DES LIPIDES TOTAUX

Il est effectué suivant la technique de DELSAL (23)

Les lipides sont extraits par le mélange methylal-methanol, puis dosés par gravimétrie après évaporation des solvants et filtration éliminant les sucres et les protéines

4 - DOSAGE DU CHOLESTEROL TOTAL

Il utilise la technique du HUANG 1961 (48)

Le cholestérol développe en présence du réactif de LIEBERMANN-BUCHARD une coloration bleu-vert dont l'intensité, mesurée à 630 mμ, est proportionnelle à la concentration en cholestérol.

5 - DOSAGE DES TRIGLYCERIDES

Il est réalisé selon la technique de KESSLER G. et LEDERER H. (56).

Il s'agit 'un dosage semi-automatique réalisé sur "Auto-analuseyr TECHNICON". La méthode est basée sur le dosage fluoriscimétrique du glycérol libéré par saponification des triglycérides en présence de potasse alcoolique.

6 - DOSAGE DES ACIDES GRAS LIBRES PLASMATIQUES

Il est effectué d'après DOLE V.P. et MEINERTZ H. (26)

Les acides gras non estérifiés sont d'abord extraits par le mélange eau-alcool isopropylique-heptane qui fournit un système à deux phases permettant de séparer les acides gras, en raison de leur caractère hydrophobe marqué, des autres constituants du plasma. Les acides gras extraits sont dosés par volumétrie.

7 - DOSAGE DE LA GLYCEMIE

Il est effectué selon la méthode de TRINDER (119).

Il met en oeuvre une réaction enzymatique entre le glucose et le système glucose-oxydase et peroxydase. Le dosage s'effectue par la mesure à 505 nm de la coloration développée par un indicateur d'oxydo-réduction.

8 - DOSAGE DE LA PYRUVICEMIE

Il s'agit du dosage semi-automatique mis au point par FORICHON J., MINAIRE Y. et STUDIEVIC C. (32).

Son principe consiste à faire agir la lactico-deshydrogenase (LDH), qui transforme l'acide pyruvique en acide lactique. Le coenzyme de cette réaction est NADH + H^+ qui est oxydé en NAD. La mesure effectuée est la diminution de la fluorescence de NADH lors de son oxydation.

9 - DOSAGE DE LA LACTACIDEMIE

Ce dosage semi-automatique, mis au point par MINAIRE Y. FOUCHERAND F. et STUDIEVIC C; est également un dosage enzymatique reposant sur le même principe que le précédent, la mesure s'effectuant par l'étude de la fluorescence de NADH + H^+. (86 - 87)

D - METHODOLOGIE STATISTIQUE (112)

1 - ETUDE DE LA MOYENNE DE CHAQUE MESURE ET DE SES FLUCTUATIONS

Pour résumer les données expérimentales obtenues pour l'ensemble des sujets de chaque série, à chacune des périodes expérimentales, nous avons utilisé deux indices statistiques courants:

- la moyenne

qui est égale au quotient de la somme des valeurs obtenues chez chacun des sujets par le nombre de sujets.

- l'écart-type

qui est la racine carrée de la variance, quotient de la somme des écarts de chaque mesure à la moyenne par le nombre de sujets.

Le premier indice précise le niveau moyen de chaque mesure, et le second rend compte, dans l'ensemble, de l'écart des mesures chez chaque individu par rapport à cette moyenne.

2 - ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA MOYENNE DES MESURES AU COURS DU DEROULEMENT DE L'EPREUVE

Cette étude se déroule en deux temps:

a) Comparaison globale par la méthode du plan à deux facteurs

Pour chacun des sujets, à chacune des périodes, la variable étudiée est la somme de plusieurs termes:

- une valeur moyenne de base
- une variation dépendant de la période considérée, la même pour tous les sujets (variance entre périodes).
- une variation dépendant du sujet considéré, la même pour toutes les périodes (variance entre personnes).
- une variation aléatoire, qui est responsable de la variation de la mesure quand on la répète sur un même sujet à la même période (variance résiduelle).

La méthode du plan à deux facteurs permet de comparer simultanément tous les sujets de la série expérimentale à tous les temps de l'expérience. Cette méthode permet de déterminer la variance totale de l'expérience et ensuite de connaître la contribution à cette variance totale du facteur "période", du facteur "personne" et du facteur "résiduel". Cela revient donc à une analyse simultanéee des variances "entre-périodes" et "entre-personnes".

Cette analyse s'effectue à l'aide du test "F" en faisant le rapport entre la variance entre périodes (ou entre personnes) et la variance résiduelle.

Lorsque le test "F" entre périodes indique qu'il existe entre les périodes des différences systématiques, il est procédé à des comparaisons individuelles entre périodes.

b) Comparaison individuelles par la méthode du test "t" apparié

Du fait que les périodes, dans l'ensemble, diffèrent significativement, on peut tenter des comparaisons par deux pour déterminer le sens de ces différences.

Il s'agit de comparer les moyennes de deux séries appariées, de faible effectif, chaque sujet étant son propre témoin.

On emploie la méthode des couples qui consiste à former, pour chaque paire, la différence des deux mesures. Ensuite, on compare la moyenne des différences à zéro en effectuant un test "t".

3 - COMPARAISON, A UN TEMPS DONNE, ENTRE LES MOYENNES DE DEUX SERIES EXPERIMENTALES

Ces comparaisons sont effectuées à l'aide du test "t" adapté aux petits échantillons, à condition que les variances des deux séries soient à peu près égales.

4 - LIMITE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE

Lors des comparaisons de variances et des comparaisons de moyennes, les différences ont été considérées comme statistiquement significatives à condition que le risque maximal d'erreur soit au plus égal à 5% ($P \leqslant 0,05$)

5 - REALISATION PRATIQUE DES CALCULS STATISTIQUES

La plupart des calculs statistiques effectués pour exploiter ce travail a été réalisée sur calculateur électronique à programmes enregistrés sur bande magnétique (OLIVETTI P 602).

III - EXPOSE DES RESULTATS

A - ETUDE DE LA POPULATION DE 102 SUJETS NON ETHYLIQUES HOSPITALISES

1 - EXCRETION URINAIRE DES CATECHOLAMINES ET DE LEURS PRINCIPAUX METABOLITES

CATECHOLAMINES TOTALES (ng/mn): 85,4 ± 2,8

BLOC METANEPHRINE-NORMETANEPHRINE (µg/mn): 0,322 ± 0,002

ACIDE VANILLYL-MANDELIQUE (µg/mn): 2,84 ± 0,11

2 - BILAN LIPIDIQUE

LIPIDES TOTAUX (g/l) : 6,50 ± 0,06

CHOLESTEROL (g/l) : 2,00 ± 0,02

TRIGLYCERIDES (g/l) : 1,12 ± 0,02

B - RESULTATS OBTENUS DANS LA SERIE TEMOIN (5 sujets)

1 - EXCRETION URINAIRE DES CATECHOLAMINES (Figures 4 & 5)

Les résultats concernant l'excrétion urinaire des catécholamines sont résumés dans le tableau IV de la page 28.

2 - BILAN LIPIDIQUE (Figure 6)

Les résultats concernant l'évolution du bilan lipidique sont résumés dans le tableau V de la page 29.

PARAMETRE	U_0	U_1	U_2	U_3	U_4
ADRENALINE (ng/mn)	12,4 ± 6,2	12,5 ± 5,8	11,6 ± 5,7	10,7 ± 4,5	15,0 ± 6,5
NORADRENALINE (ng/mn)	102 ± 16	61 ± 14	80 ± 18	83 ± 25	105 ± 14
BLOC METANEPHRINE-NORMETANEPHRINE (µg/mn)	0,585 ± 0,154	0,423 ± 0,107	0,804 ± 0,338	0,593 ± 0,082	0,640 ± 0,130
ACIDE VANILLYL-MANDELIQUE (µg/mn)	2,44 ± 0,37	2,29 ± 0,47	2,29 ± 0,65	3,75 ± 1,44	2,22 ± 0,36

TABLEAU IV

PARAMETRE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
LIPIDES TOTAUX (g/l.)	6,83 ± 0,29	-	-	-	-	6,37 ± 0,25	-	6,64 ± 0,44	7,39 ± 0,68
CHOLESTEROL (g/l.)	2,14 ± 0,30	-	-	-	-	2,40 ± 0,38	-	2,38 ± 0,33	2,38 ± 0,40
TRIGLYCERIDES (g/l.)	0,93 ± 0,12	1,10 ± 0,14	1,13 ± 0,11	1,03 ± 0,16	1,14 ± 0,14	0,97 ± 0,15	1,02 ± 0,09	1,17 ± 0,18	1,14 ± 0,12
ACIDES GRAS LIBRES (mEq./l.)	0,425 ± 0,056	0,466 ± 0,051	0,474 ± 0,049	0,513 ± 0,039	0,513 ± 0,041	0,416 ± 0,066	0,231 ± 0,045	0,305 ± 0,052	0,407 ± 0,057

TABLEAU V

3 - BILAN METABOLIQUE (Figure 7)

PARAMETRE	T	R_2	R_4	R_5
GLYCEMIE (g/l.)	0,91 ± 0,06	0,89 ± 0,04	0,97 ± 0,02	0,95 ± 0,06
PYRUVATE/LACTATE x 100	4,5 ± 0,5	4,9 ± 1,1	4,4 ± 0,9	4,1 ± 1,2

TABLEAU VI

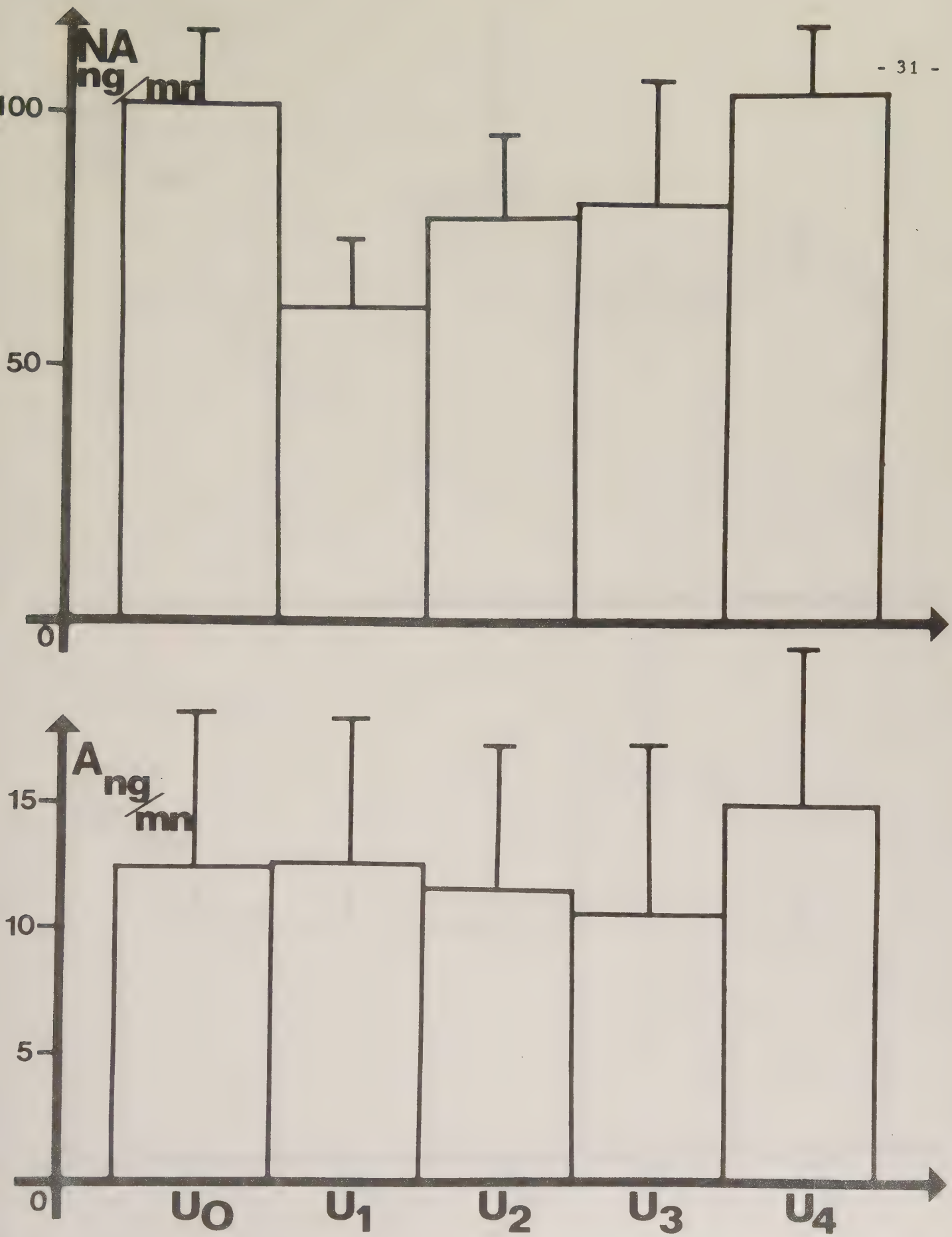


FIGURE 4

Evolution de l'excrétion de l'adrénaline (A) et de la noradrénaline (NA) dans la série témoin.

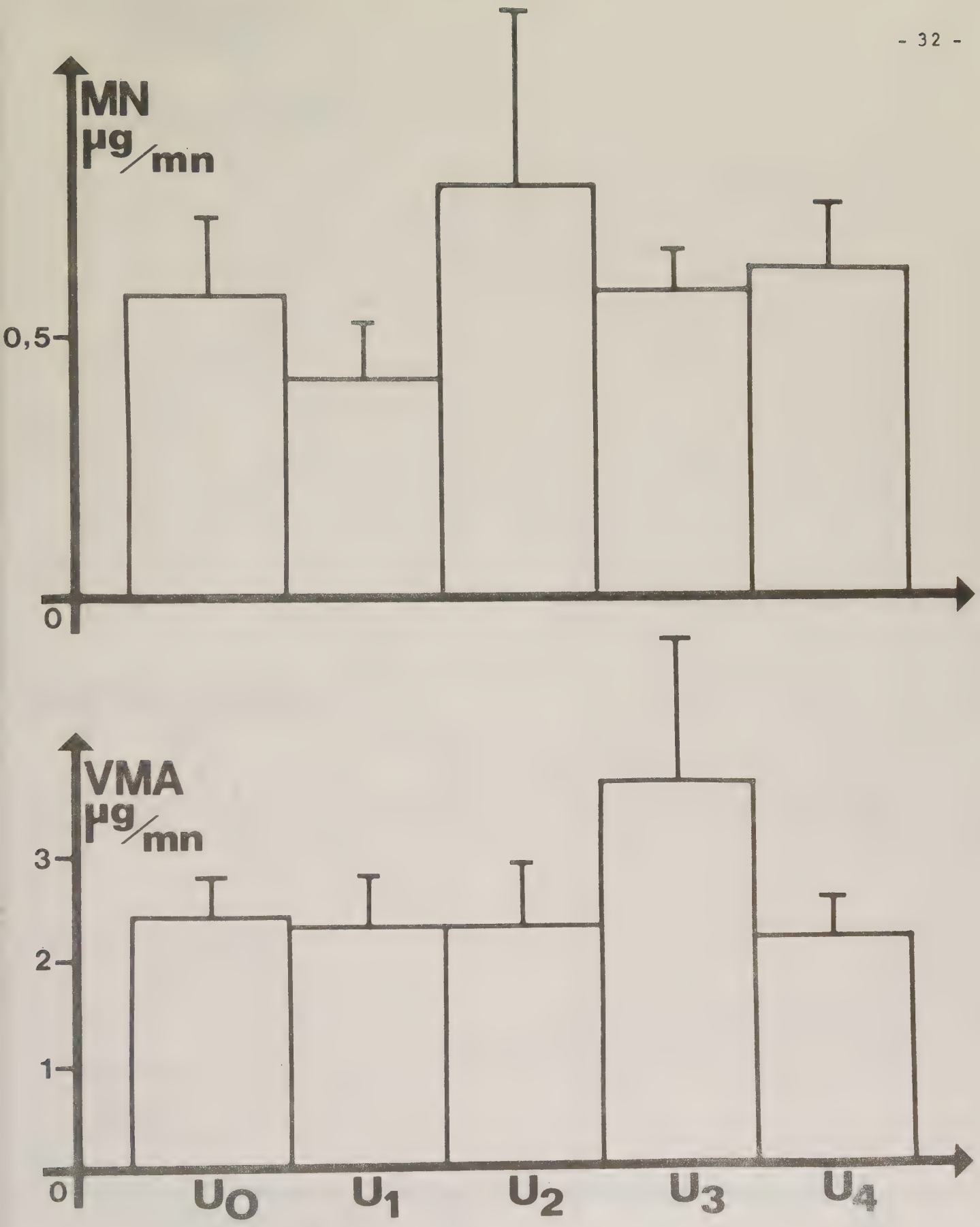


FIGURE 5

Evolution de l'excrétion urinaire du bloc métanephrine-normétanéphrine (MN) et de l'acide vanillyl-mandélique (VMA) dans la série témoin.

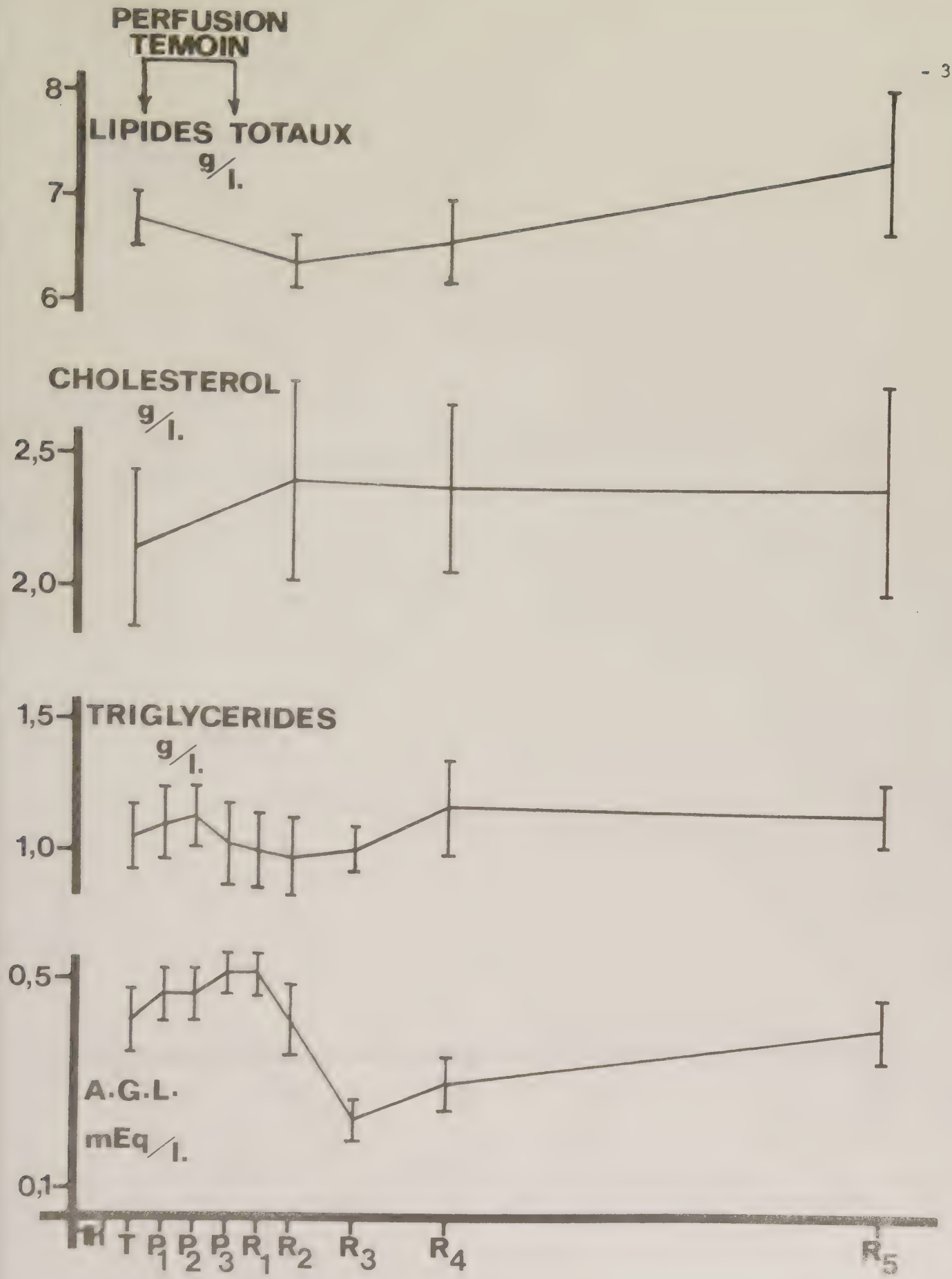


FIGURE 6

Evolution du bilan lipidique dans la série témoin.

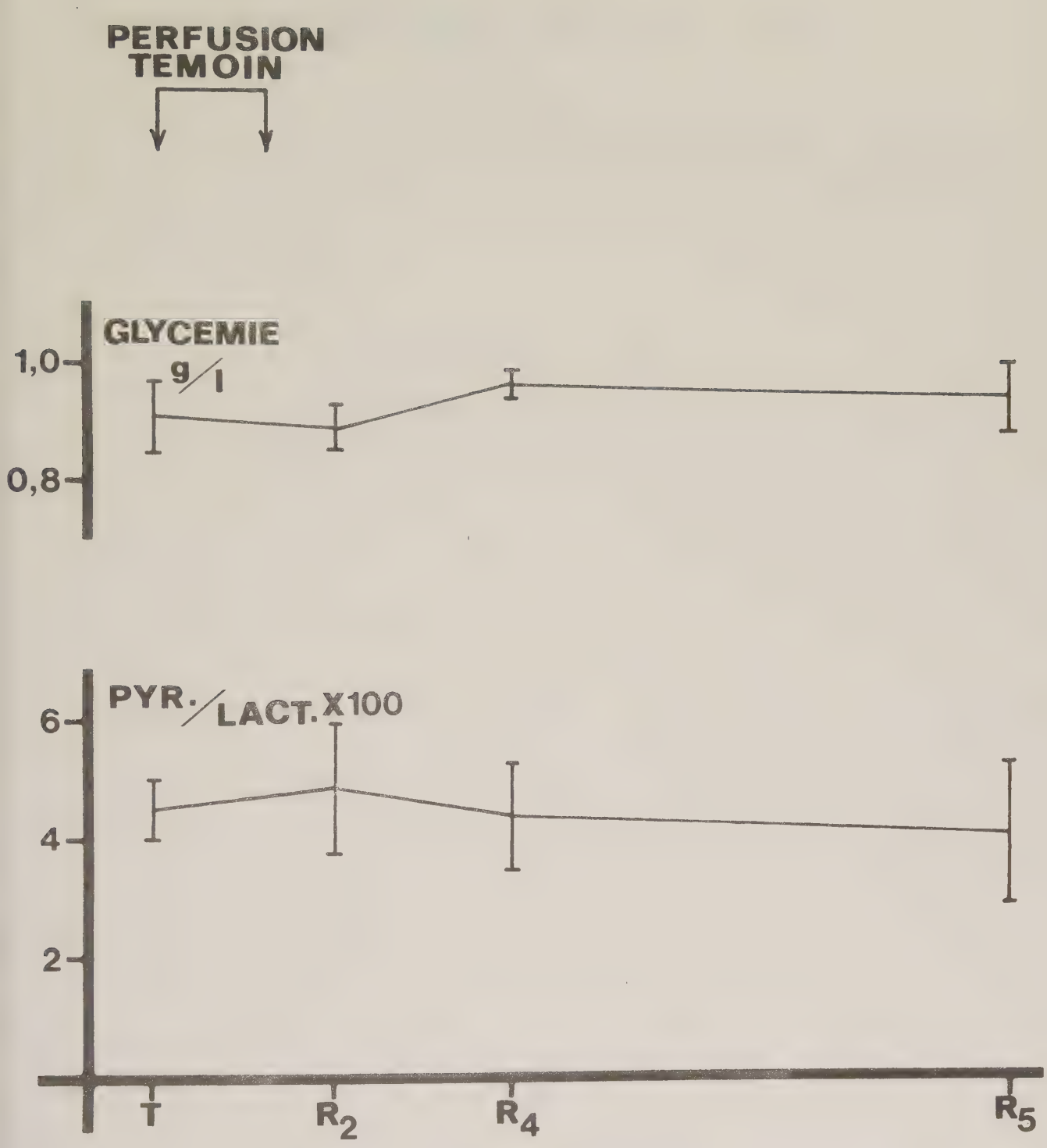


FIGURE 7

Evolution de la glycémie et du rapport pyruvate/lactate x 100 dans la série témoin.

C - RESULTATS OBTENUS DANS LA SERIE ALCOOL (11 sujets)

1 - EXCRETION URINAIRE DES CATECHOLAMINES (Figures 8 & 9)

L'évolution de l'excrétion urinaire des catécholamines est résumée dans le tableau VII de la page 36.

2 - BILAN LIPIDIQUE (Figure 10)

L'évolution du bilan lipidique de la série Alcool apparait dans le tableau VIII de la page 37.

PARAMETRE	U_0	U_1	U_2	U_3	U_4
ADRENALINE (ng/mn)	12,0 ± 4,0	12,9 ± 3,5	12,6 ± 3,8	14,0 ± 5,6	16,5 ± 3,6
NORADRENALINE (ng/mn)	73 ± 18	82 ± 20	91 ± 5	75 ± 21	83 ± 18
BLOC METANEPHRINE NORMETANEPHRINE (µg/mn)	0,52 ± 0,09	0,69 ± 0,12	0,45 ± 0,10	0,57 ± 0,16	0,51 ± 0,11
ACIDE VANILLYL-MANDELIQUE (µg/mn)	3,0 ± 0,4	3,9 ± 1,0	3,5 ± 0,9	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,3

TABLEAU VII

PARAMETRE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
LIPIDES TOTAUX (g/l.)	6,67 ± 0,36	-	-	-	-	6,54 ± 0,39	-	7,11 ± 0,52	6,40 ± 0,45
CHOLESTEROL (g/l.)	1,91 ± 0,25	-	-	-	-	2,03 ± 0,20	-	2,01 0,19	2,00 ± 0,16
TRIGLYCERIDES (g/l.)	1,21 ± 0,22	1,21 ± 0,11	1,21 ± 0,11	1,28 ± 0,16	1,31 ± 0,12	1,35 ± 0,15	1,73 ± 0,22	1,59 ± 0,13	1,24 ± 0,12
ACIDES GRAS LIBRES (mEq./l.)	0,659 ± 0,091	0,589 ± 0,083	0,579 ± 0,113	0,598 ± 0,115	0,470 ± 0,072	0,483 ± 0,078	0,440 ± 0,072	0,434 ± 0,088	0,628 ± 0,093

TABLEAU VIII

3 - BILAN METABOLIQUE (Figure 11)

PARAMETRE	T	R_2	R_4	R_5
GLYCEMIE (g/l.)	0,93 ± 0,05	1,07 ± 0,15	1,05 ± 0,14	0,91 ± 0,08
PYRUVATE/LACTATE x 100	6,7 ± 0,7	7,6 ± 2,0	9,4 ± 1,9	9,3 ± 1,1

TABLEAU IX

4 - EVOLUTION DE L'ALCOOLEMIE (Figure 11)

L'évolution de l'alcoolémie apparaît dans le tableau X de la page 39.

PARAMETRE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
ALCOOLEMIE (g/l.)	0	0,32 ± 0,08	0,74 ± 0,10	1,03 ± 0,11	0,77 ± 0,11	0,55 ± 0,11	0,10 ± 0,07	0,02 ± 0,02	0

TABLEAU X

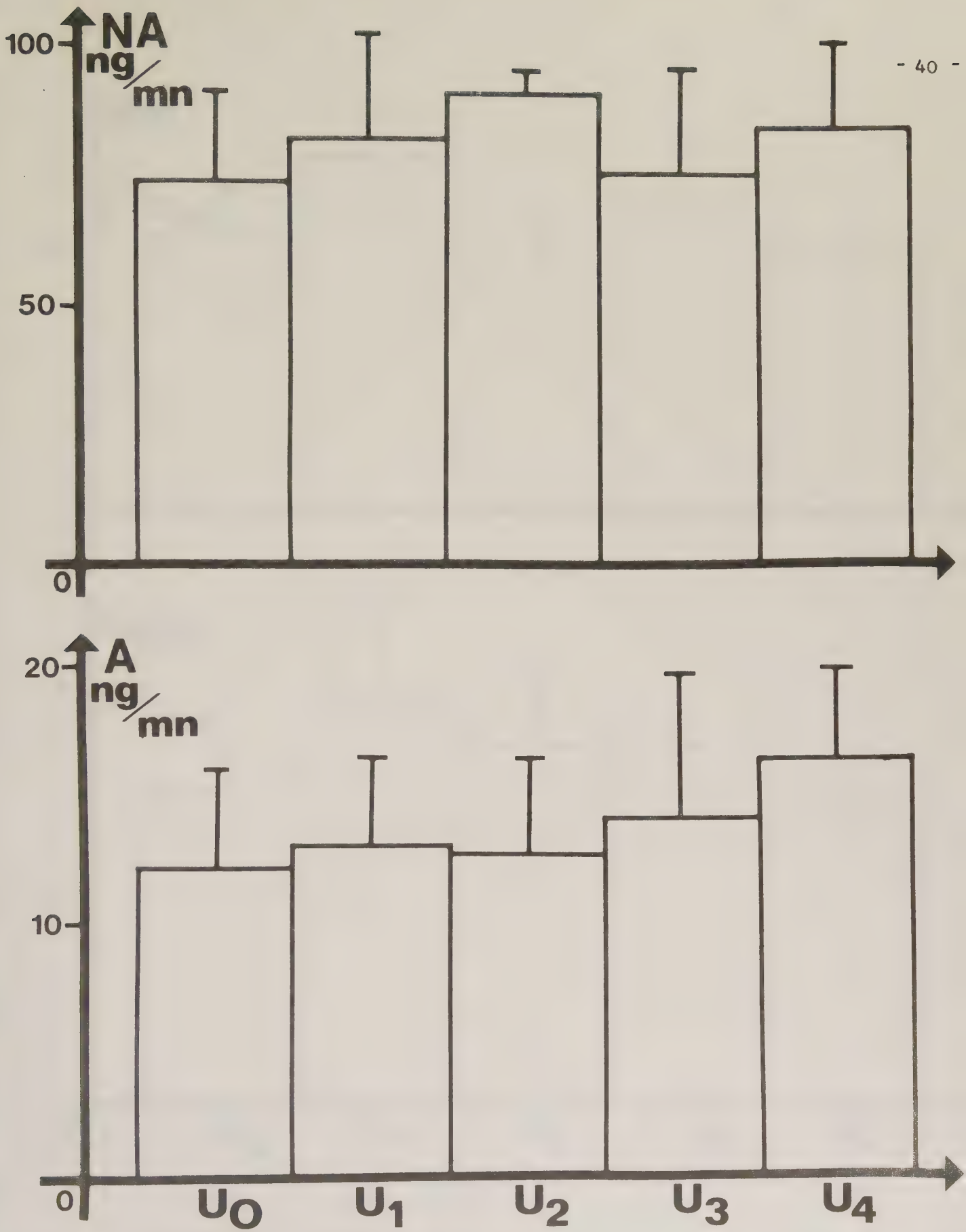


FIGURE 8

Evolution de l'excretion urinaire de l'adrenaline (A) et de la noradrenaline (NA) dans la série Alcool.

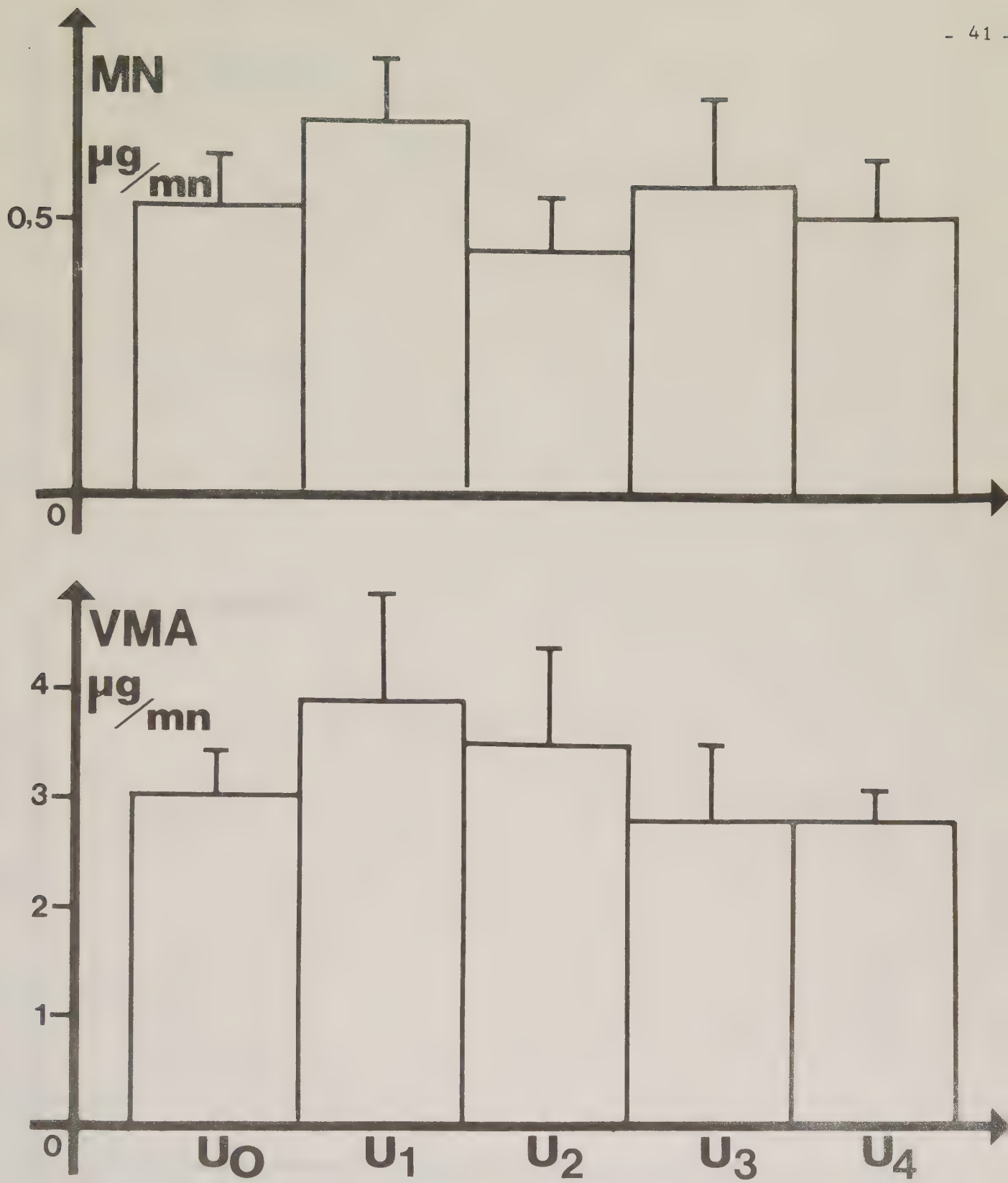


FIGURE 9

Evolution de l'excretion urinaire du bloc metanephrine-normetanephrine (MN) et de l'acide vanillyl-mandelique (VMA) dans la série Alcool.

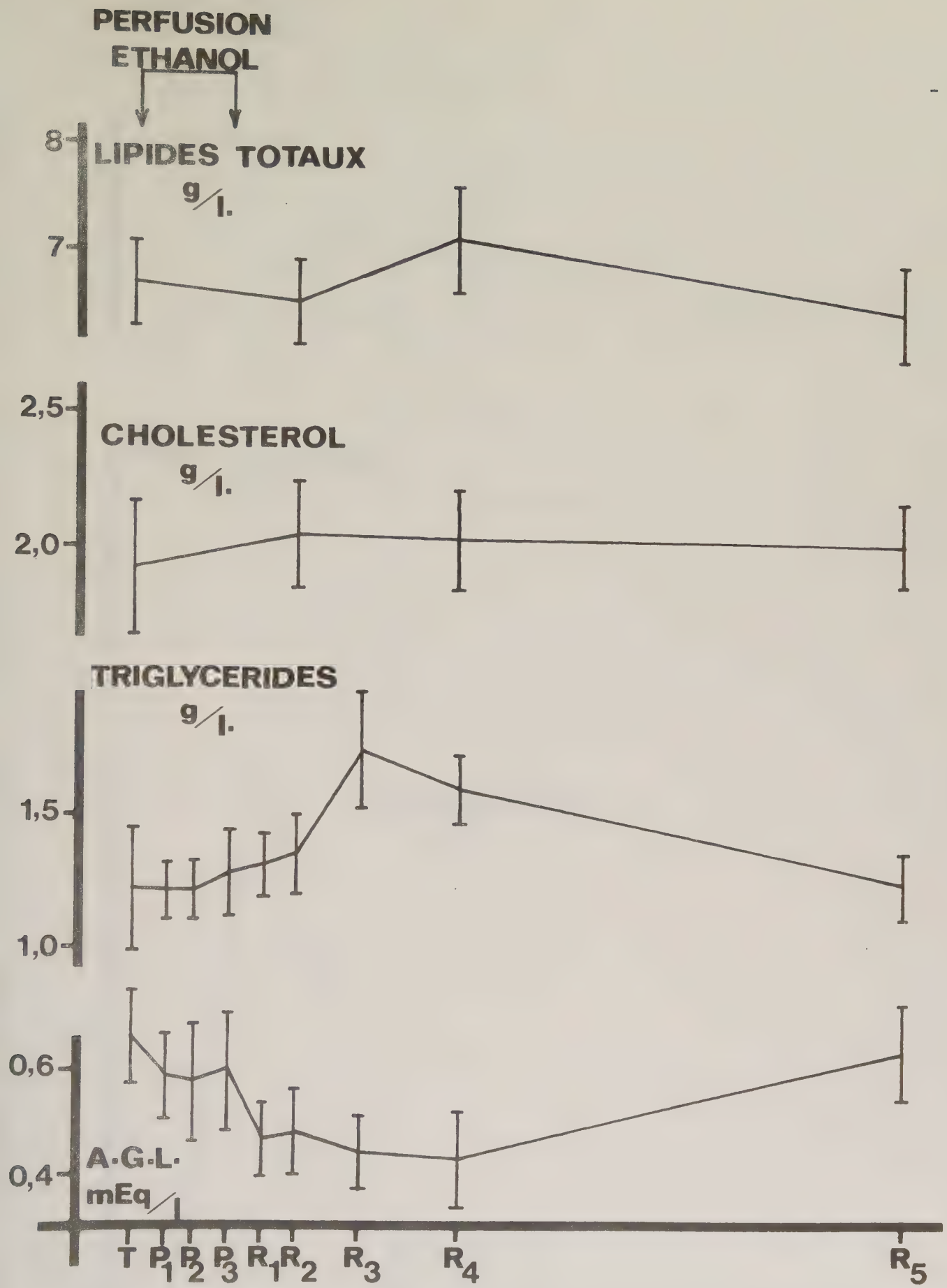


FIGURE 10

Evolution du bilan lipidique dans la série Alcool.

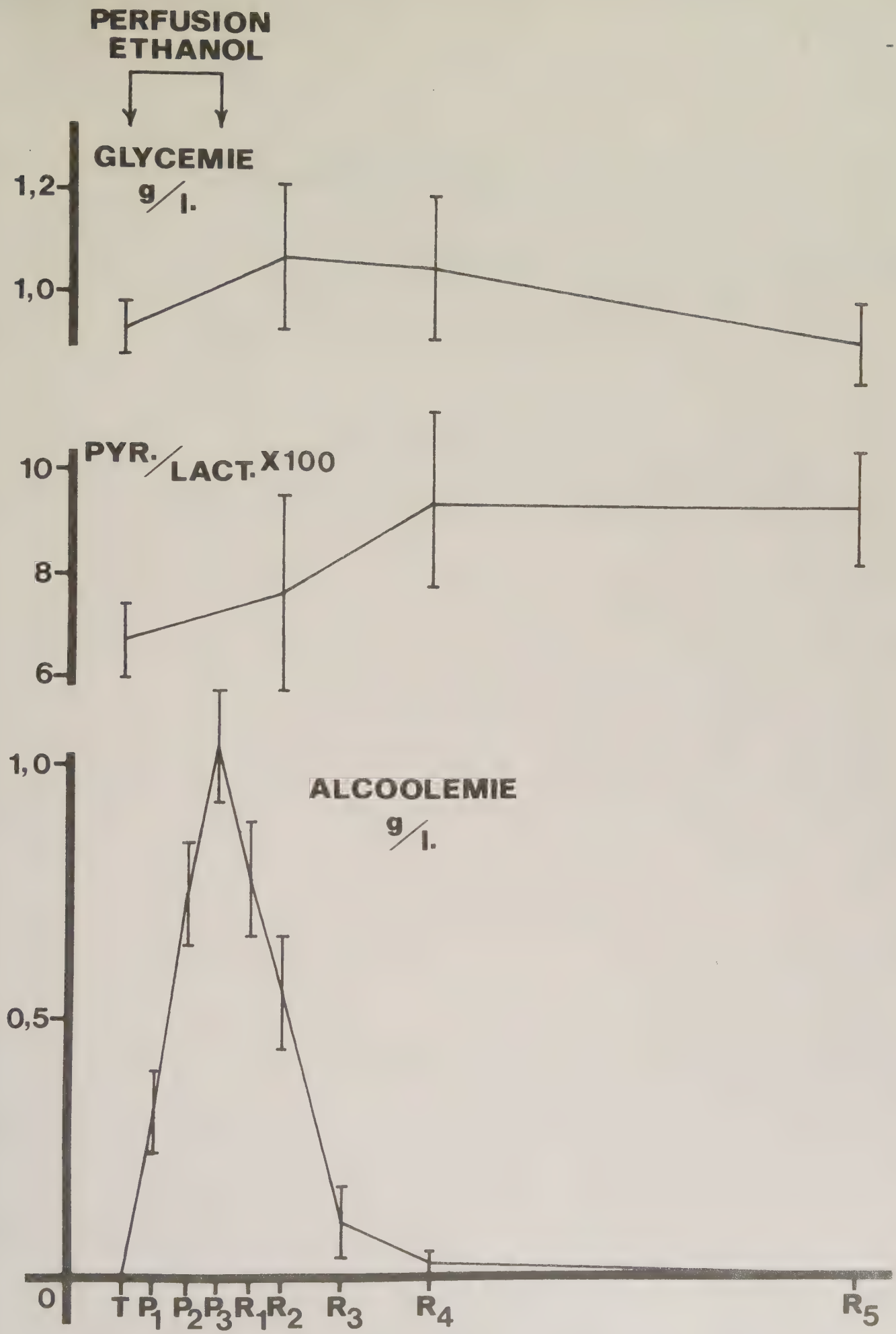


FIGURE 11

Evolution de la glycémie, du rapport pyruvate/lactate x 100 et de l'alcoolémie dans la série Alcool.

D - RESULTATS OBTENUS DANS LA SERIE ALCOOL-EFFORT (15 sujets)

1 - Excretion urinaire des catecholamines (Figures 12 & 13)

L'évolution de l'excrétion urinaire des catecholamines est schématisée dans le tableau XI de la page 45.

2 - BILAN LIPIDIQUE (Figure 14)

L'évolution du bilan lipidique au fur et à mesure du déroulement de l'épreuve apparaît dans le tableau XII de la page 46.

PARAMETRE	U_0	U_1	U_2	U_3	U_4
ADRENALINE (ng/mn)	18,7 ± 6,1	15,2 ± 3,7	9,3 ± 2,2	9,9 ± 3,0	9,6 ± 3,1
NORADRENALINE (ng/mn)	108 ± 14	102 ± 13	101 ± 9	100 ± 15	80 ± 11
BLOC METANEPHRINE-NORMETANEPHRINE (µg/mn)	0,447 ± 0,099	0,857 ± 0,204	0,428 ± 0,059	0,658 ± 0,164	0,653 ± 0,207
ACIDE VANILLYL-MANDELIQUE (µg/mn)	4,81 ± 0,45	6,57 ± 0,93	3,18 ± 0,47	4,56 ± 0,67	4,78 ± 0,71

TABLEAU XI

PARAMETRE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
LIPIDES TOTAUX (g/l.)	7,51 ± 0,59	-	-	-	-	7,42 ± 0,56	-	7,63 ± 0,84	7,50 ± 0,65
CHOLESTEROL (g/l.)	2,00 ± 0,16	-	-	-	-	1,79 ± 0,13	-	1,86 ± 0,16	1,86 ± 0,14
TRIGLYCERIDES (g/l.)	1,53 ± 0,14	1,45 ± 0,15	1,48 ± 0,15	1,54 ± 0,15	1,84 ± 0,20	1,79 ± 0,19	1,84 ± 0,20	2,45 ± 0,50	1,72 ± 0,20
ACIDES GRAS LIBRES (mEq./l.)	0,446 ± 0,048	0,435 ± 0,049	0,475 ±0,054	0,476 ± 0,071	0,470 ± 0,043	0,399 ± 0,049	0,335 ± 0,035	0,354 ± 0,059	0,541 ± 0,063

TABLEAU XII

3 - BILAN METABOLIQUE (Figure 15)

PARAMETRE	T	R_2	R_4	R_5
GLYCEMIE (g/l.)	1,02 ± 0,06	0,93 ± 0,06	1,06 ± 0,06	1,03 ± 0,07
PYRUVATE/LACTATE x 100	7,2 ± 0,9	3,4 ± 0,4	6,2 ± 0,7	7,0 ± 0,9

TABLEAU XIII

4 - EVOLUTION DE L'ALCOOLEMIE (Figure 15)

L'évolution de l'acoolémie apparaît dans le tableau XIV de la page 48.

PARAMETRE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
ALCOOLEMIE (g/l.)	0	± 0,04	± 0,05	± 0,08	± 0,07	± 0,06	± 0,05	± 0,01	0

TABLEAU XIV

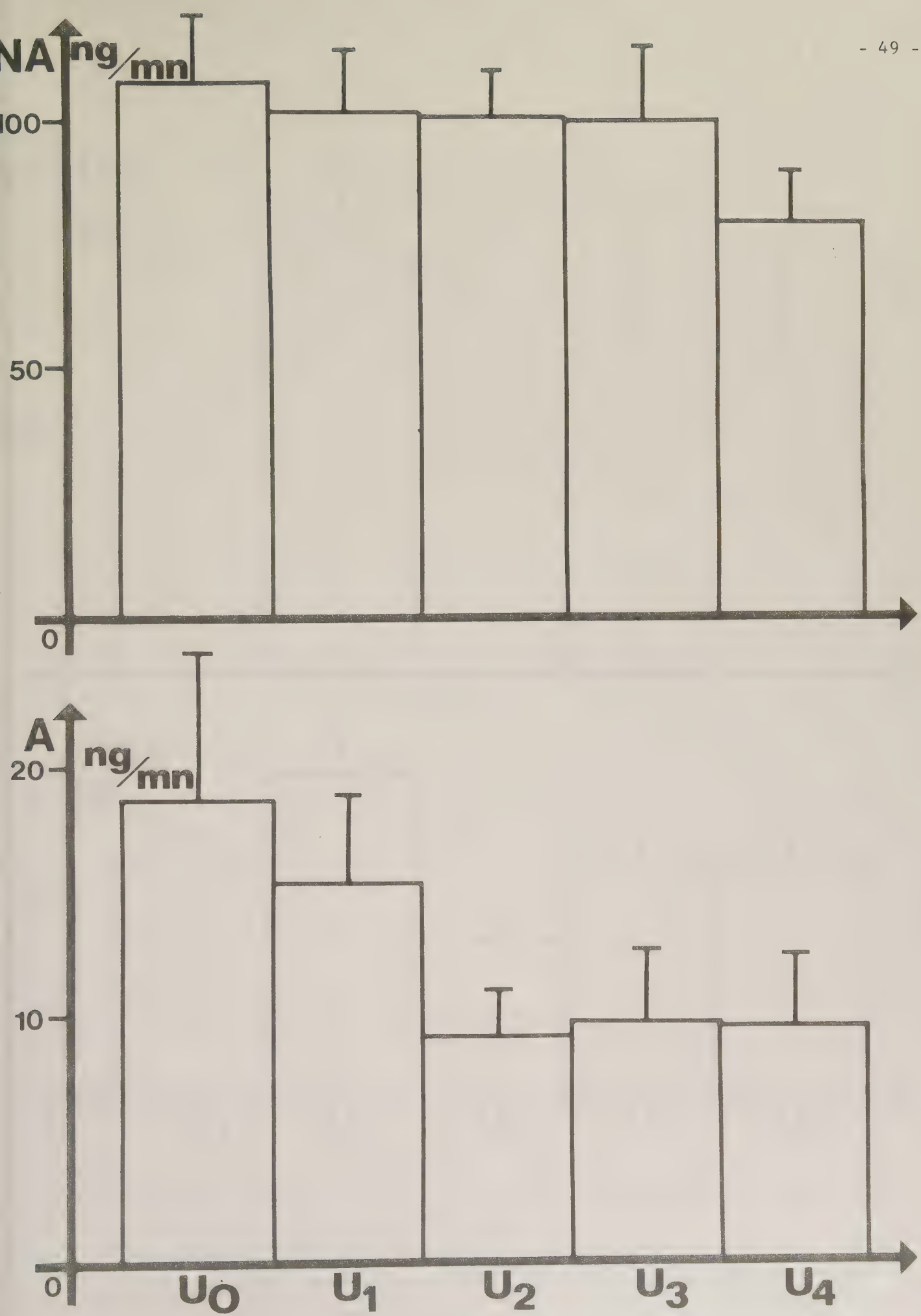


FIGURE 12

Evolution de l'excretion urinaire de l'adrenaline (A) et de la noradrenaline (NA) dans la série Alcool-Effort.

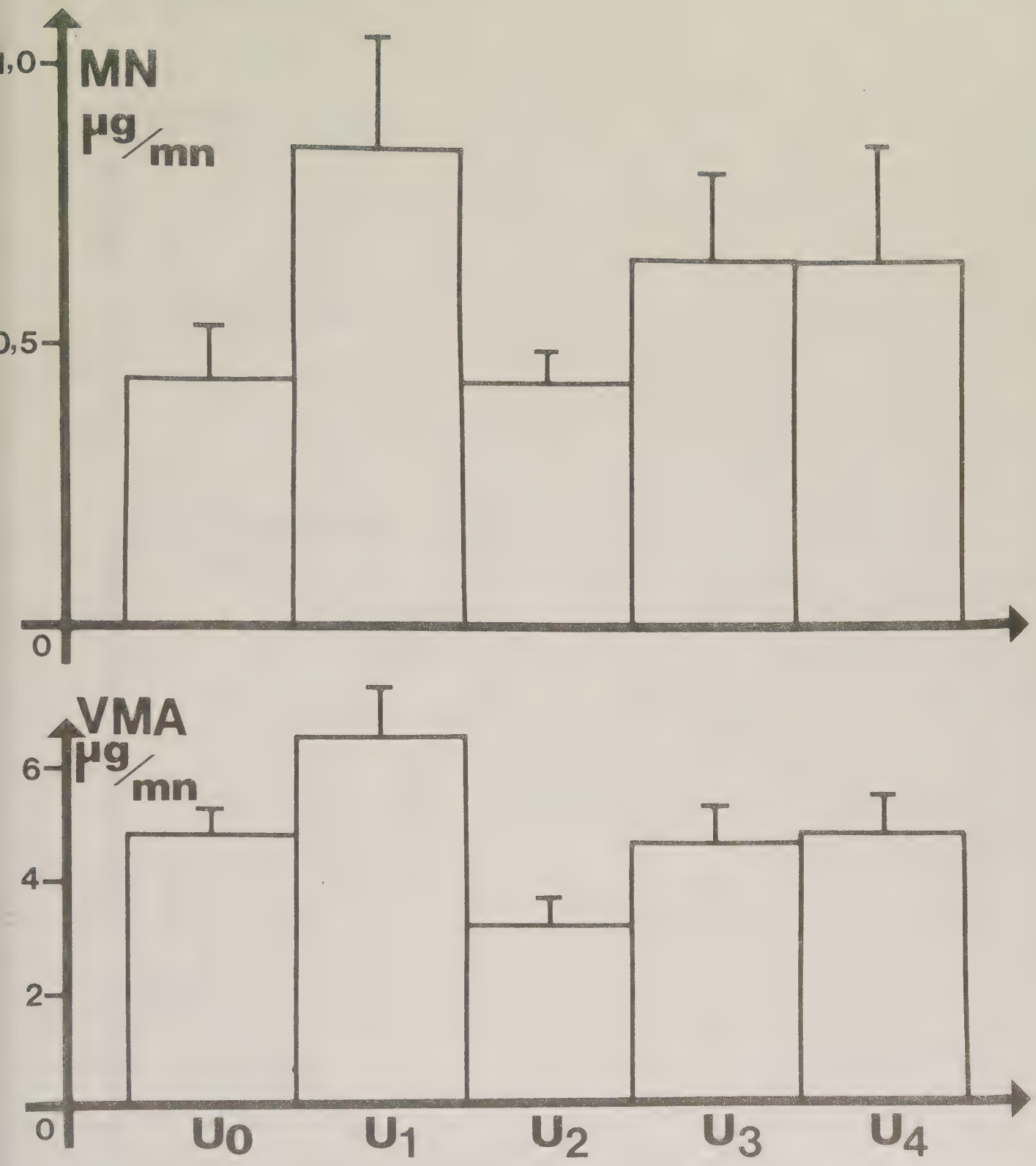


FIGURE 13

Evolution de l'excretion urinaire du bloc metanephrine-normetanephrine (MN) et de l'acide vanillyl-mandelique (VMA) dans la série Alcool-Effort.

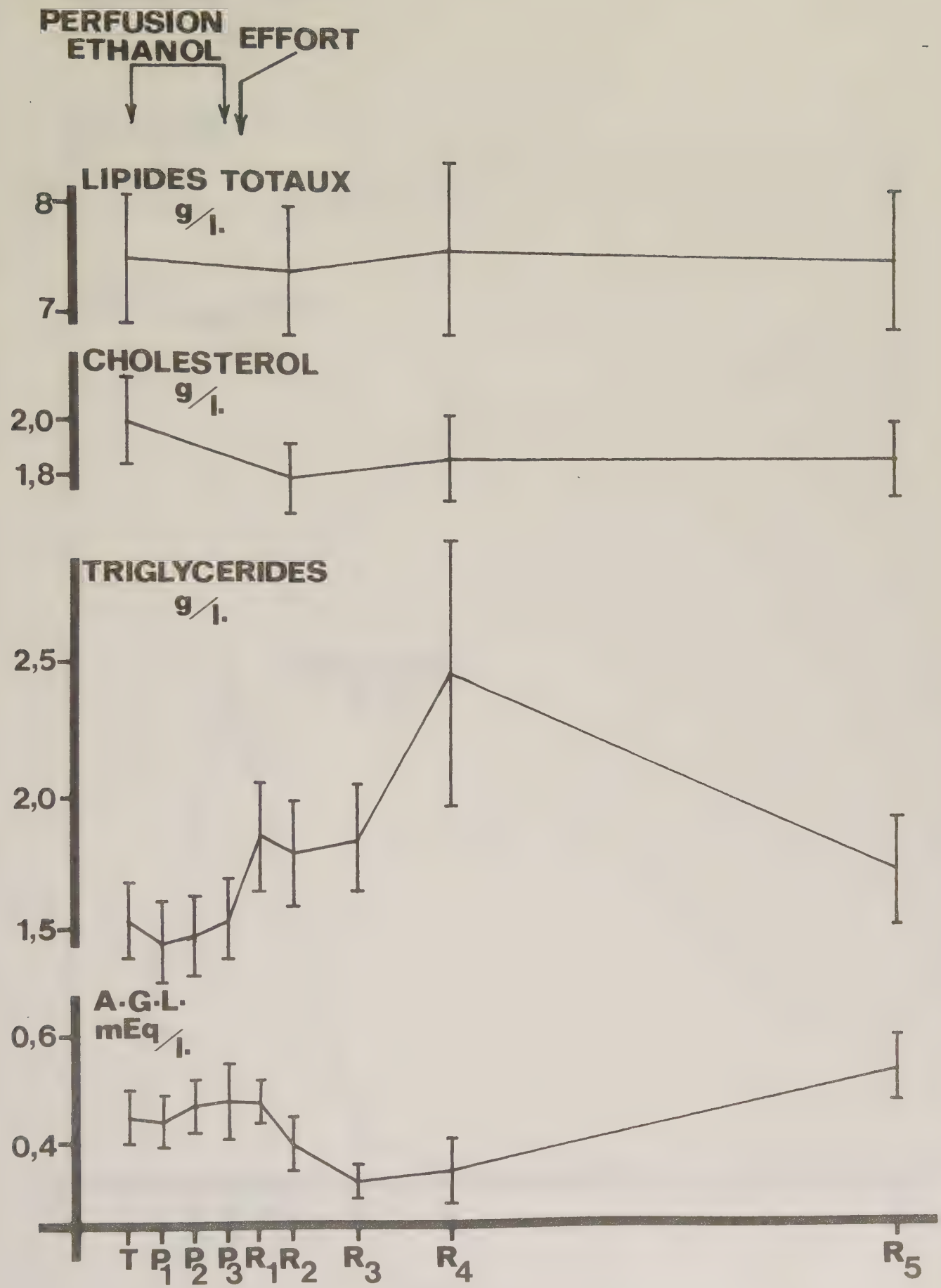


FIGURE 14

Evolution du bilan lipidique dans la série Alcool-Effort.

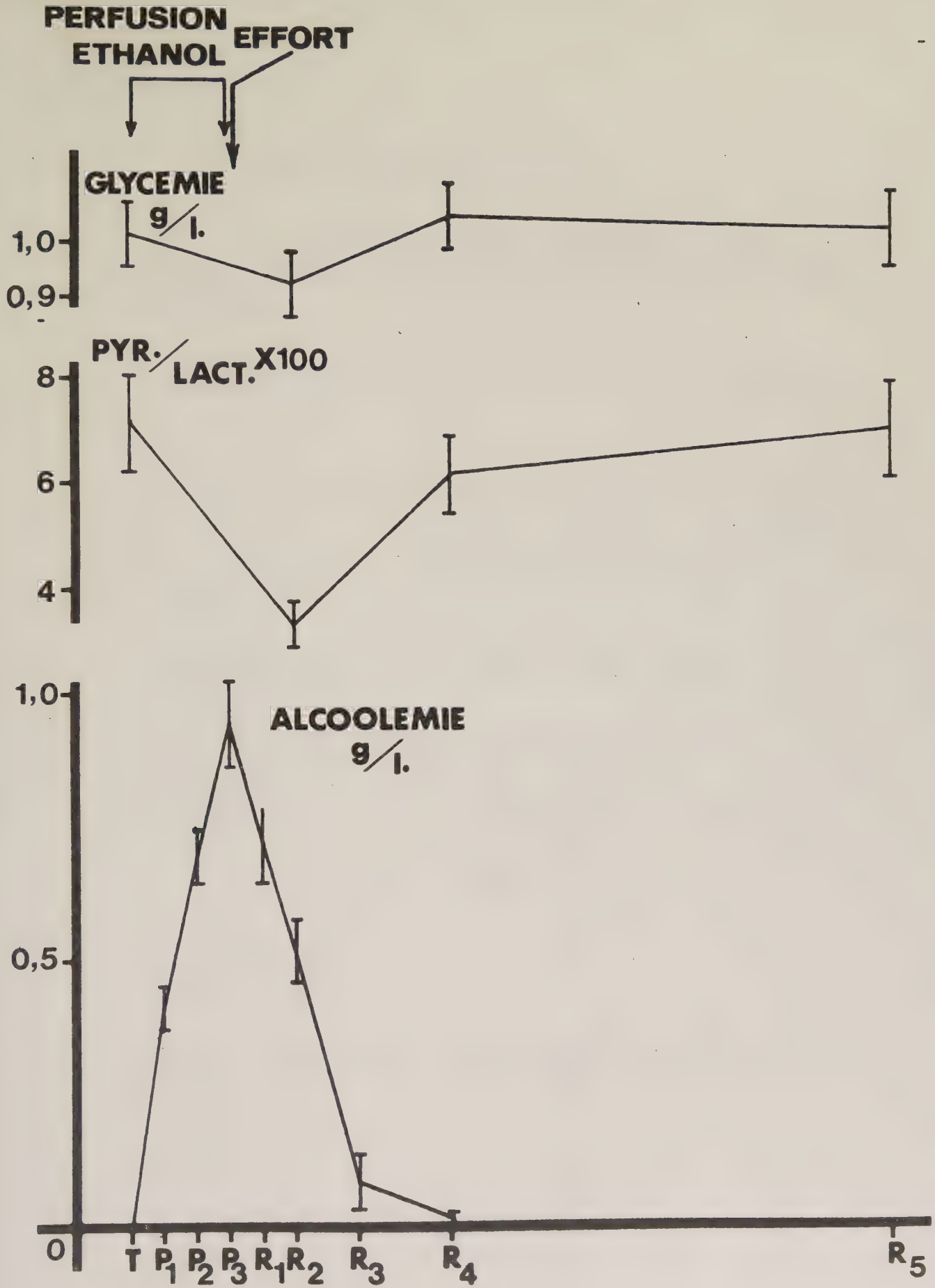


FIGURE 15

Evolution de la glycémie, du rapport Pyruvate/Lactate et de l'alcoolémie dans la série Alcool-Effort.

E - EXPLOITATION STATISTIQUE DES RESULTATS

1 - COMPARAISON ENTRE LA POPULATION DE SUJETS ETHYLIQUES CHRONIQUES ET LA POPULATION DE SUJETS NON ETHYLIQUES HOSPITALISES

a) Excrétion urinaire des catecholamines et de leurs métabolites

PARAMETRE	ETHYLIQUES CHRONIQUES	SUJETS NORMAUX	SIGNIFICATION STATISTIQUE
CATECHOLAMINES TOTALES (ng/mn)	110 ± 11	85 ± 3	S $P < 0,01$
BLOC METANEPHRINE-NORMETANEPHRINE (µg/mn)	0,497 ± 0,056	0,322 ± 0,020	S $P < 0,001$
ACIDE VANILLYL-MANDELIQUE (µg/mn)	3,78 ± 0,29	2,84 ± 0,11	S $P < 0,001$

TABLEAU XV

b) Bilan lipidique

La comparaison du bilan lipidique des éthyliques chroniques et des sujets normaux, apparaît dans le tableau XVI de la page 54 .

PARAMETRE	ETHYLIQUES CHRONIQUES	SUJETS NORMAUX	SIGNIFICATION STATISTIQUE
LIPIDES TOTAUX (g/l.)	7,10 ± 0,30	6,50 ± 0,06	S $P < 0,01$
CHOLESTEROL (g/l.)	1,99 ± 0,10	2,00 ± 0,02	NS
TRIGLYCERIDES (g/l.)	1,42 ± 0,14	1,12 ± 0,02	S $P < 0,001$

TABLEAU XVI

c) Commentaires

Il apparaît donc que la population de sujets éthyliques diffère de la population de sujets non éthyliques hospitalisés :

- Sur le plan des réactions adréno-sympathiques :

Les sujets éthyliques chroniques ont un niveau adrénergique supérieur aux non éthyliques, qui s'exprime par une augmentation significative, à la fois des catécholamines urinaires, et du bloc métanéphrine-normétanéphrine, ainsi que de l'acide vanillyl-mandélique.

- Sur le plan du métabolisme lipidique :

Il est caractérisé chez les éthyliques chroniques par un taux significativement plus élevé des lipides totaux et des triglycérides.

2 - EVOLUTION DE L'EXCRETION URINAIRE DES CATECHOLAMINES ET DE LEURS METABOLITES EN FONCTION DU DEROULEMENT DE L'EPREUVE DANS LES TROIS SERIES EXPERIMENTALES

a) Adrénaline (ng/mn)

SERIE	U_0	U_1	U_2	U_3	U_4
TEMOIN	12,4 ± 6,2	12,5 ± 5,8	11,6 ± 5,7	10,7 ± 4,5	15,0 ± 6,5
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
ALCOOL	12,0 ± 4,0	12,9 ± 3,5	12,6 ± 3,8	14,0 ± 5,6	16,5 ± 3,6
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
ALCOOL-EFFORT	18,7 ± 6,1	15,2 ± 3,7	9,3 ± 2,2	9,9 ± 3,0	9,6 ± 3,1
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

TABLEAU XVII

b) Noradrenaline (ng/mn)

SERIE	U_0	U_1	U_2	U_3	U_4
TEMOIN	102 ± 16	61 ± 14	80 ± 18	83 ± 25	105 ± 14
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
ALCOOL	73 ± 18	82 ± 20	91 ± 5	75 ± 21	83 ± 18
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S
ALCOOL-EFFORT	108 ± 14	102 ± 13	101 ± 9	100 ± 15	80 ± 11
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

TABLEAU XVIII

c) Bloc Métanephrine-Normétanephrine (µg/mn)

SERIE	U_0	U_1	U_2	U_3	U_4
TEMOIN	0,58 ± 0,15	0,42 ± 0,11 N.S.	0,80 ± 0,34 N.S.	0,59 ± 0,08 N.S	0,64 ± 0,13 N.S.
ALCOOL	0,52 ± 0,09	0,69 ± 0,12 N.S.	0,45 ± 0,10 N.S.	0,57 ± 0,16 N.S.	0,51 ± 0,11 N.S.
ALCOOL-EFFORT	0,45 ± 0,10	0,86 ± 0,20 S P < 0,02	0,43 ± 0,06 N.S.	0,66 ± 0,16 S P < 0,01	0,65 ± 0,21 N.S.

TABLEAU XIX

d) Acide vanillyl-mandélique (µg/mn)

SERIE	U_0	U_1	U_2	U_3	U_4
TEMOIN	2,44 ± 0,37	2,29 ± 0,47 N.S.	2,29 ± 0,65 N.S.	3,75 ± 1,44 N.S.	2,22 ± 0,36 N.S
ALCOOL	3,00 ± 0,40	3,90 ± 1,00 N.S.	3,47 ± 0,88 N.S.	2,81 ± 0,74 N.S.	2,85 ± 0,87 N.S.
ALCOOL+ EFFORT	4,81 ± 0,45	6,57 ± 0,93 N.S.	3,18 ± 0,47 N.S.	4,56 ± 0,67 N.S.	4,78 ± 0,71 N.S.

TABLEAU XX

e) Commentaires

Il n'y a pas de variation significative de l'activité adrénosympathique dans la série Témoin et dans la série Alcool. Dans la série Alcool-Effort, il existe une activation adrénosympathique, significative pour le bloc metanephrine-normétanephrine au moment de l'épreuve et de la nuit qui suit celle-ci, par rapport au prélèvement témoin.

3 - EVOLUTION DU METABOLISME LIPIDIQUE EN FONCTION DU DEROULEMENT DE L'EPREUVE DANS LES TROIS SERIES EXPERIMENTALES

a) Lipides totaux (g/l.)

SERIE	T	R_2	R_4	R_5
TEMOIN	6,83 ± 0,29	6,37 ± 0,25 N.S.	6,64 ± 0,44 N.S.	7,39 ± 0,68 N.S.
ALCOOL	6,67 ± 0,36	6,54 ± 0,39 N.S.	7,11 ± 0,52 N.S.	6,40 ± 0,45 N.S.
ALCOOL-EFFORT	7,51 ± 0,59	7,42 ± 0,56 N.S.	7,63 ± 0,84 N.S.	7,50 ± 0,65 N.S

TABLEAU XXI

b) Cholesterol (g/l.)

SERIE	T	R_2	R_4	R_5
TEMOIN	2,14 ± 0,3	2,40 ± 0,38 N.S.	2,38 ± 0,33 N.S.	2,38 ± 0,40 N S
ALCOOL	1,91 ± 0,25	2,03 ± 0,20 N.S.	2,01 ± 0,19 N.S.	2,00 ± 0,16 N.S.
ALCOOL-EFFORT	2,00 ± 0,16	1,79 ± 0,13 S P < 0,01	1,86 ± 0,16 S P < 0,01	1,86 ± 0,14 S P < 0,01

TABLEAU XXII

c) Triglycérides (g/l.)

TABLEAU XXIII de la page 60

d) Acides gras libres plasmatiques (mEq./l.)

TABLEAU XXIV de la page 61

SERIE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
TEMOIN	0,93 ± 0,12	1,10 ± 0,14	1,13 ± 0,11	1,03 ± 0,16	1,14 ± 0,14	0,97 ± 0,15	1,02 ± 0,09	1,17 ± 0,18	1,14 ± 0,12
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N S	N S.
ALCOOL	1,21 ± 0,22	1,21 ± 0,11	1,21 ± 0,11	1,28 ± 0,16	1,31 ± 0,12	1,35 ± 0,15	1,73 ± 0,22	1,59 ± 0,13	1,24 ± 0,12
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	S P<0,05	S P<0,001	N.S.	N.S.
ALCOOL-EFFORT	1,53 ± 0,14	1,45 ± 0,15	1,48 ± 0,15	1,54 ± 0,15	1,84 ± 0,20	1,79 ± 0,19	1,84 ± 0,20	2,45 ± 0,50	1,72 ± 0,20
		N.S.	N.S.	N.S.	S P<0,02	S P<0,05	S P<0,05	N.S.	N.S.

TABLEAU XXIII

SERIE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
TEMOIN	0,425 ± 0,056	0,466 ± 0,051	0,474 ± 0,049	0,513 ± 0,039	0,513 ± 0,041	0,416 ± 0,066	0,231 ± 0,045	0,305 ± 0,052	0,407 ± 0,057
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S	N.S.
ALCOOL	0,659 ± 0,091	0,589 ± 0,083	0,579 ± 0,113	0,598 ± 0,115	0,470 ± 0,072	0,483 ± 0,078	0,440 ± 0,072	0,434 ± 0,088	0,628 ± 0,093
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
ALCOOL-EFFORT	0,466 ± 0,048	0,435 ± 0,049	0,475 ± 0,054	0, 476 ± 0,071	0,470 ± 0,043	0,399 ± 0,049	0,335 ± 0,035	0,354 ± 0,059	0,541 ± 0,063
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	S $P < 0,01$	S $P < 0,05$	N.S.

TABLEAU XXIV

e) Commentaires

- L'épreuve n'entraîne aucune variation des lipides totaux dans les trois séries expérimentales.

- Dans la série alcool, on note une augmentation significative du taux des triglycérides de 2 à 4 heures après la fin de la perfusion d'éthanol par rapport au prélèvement témoin.

- Dans la série Alcool-Effort, les perturbations lipidiques sont plus marquées.

Le taux du cholestérol diminue significativement de 2 heures après la fin de la perfusion d'éthanol du lendemain de l'épreuve.

Le taux des triglycérides augmente significativement de 1 à 4 heures après la fin de la perfusion.

Le taux des acides gras libres diminue significativement de 4 à 7 heures après la fin de la perfusion.

- Dans la série Témoin il n'y a pas de variation des paramètres du métabolisme lipidique.

4 - EVOLUTION DU BILAN METABOLIQUE EN FONCTION DU DEROULEMENT DE L'EPREUVE DANS LES TROIS SERIES EXPERIMENTALES

a) Glycémie (g/l.)

SERIE	T	R_2	R_4	R_5
TEMOIN	0,91 ± 0,06	0,89 ± 0,04 N.S.	0,97 ± 0,02 N.S.	0,95 ± 0,06 N.S.
ALCOOL	0,93 ± 0,05	1,07 ± 0,15 N.S.	1,05 ± 0,15 N.S.	0,91 ± 0,08 N.S
ALCOOL-EFFORT	1,02 ± 0,06	0,93 ± 0,06 S P<0,01	1,06 ± 0,06 N.S.	1,03 ± 0,07 N.S.

TABLEAU XXV

b) Rapport Pyruvate/lactate x 100

SERIE	T	R_2	R_4	R_5
TEMOIN	4,5 ± 0,5	4,9 ± 1,1 N.S.	4,4 ± 0,9 N.S.	4,1 ± 1,2 N.S.
ALCOOL	6,7 ± 0,7	7,6 ± 2,0 N.S.	9,4 ± 1,9 N.S.	9,3 ± 1,1 N.S.
ALCOOL-EFFORT	7,2 ± 0,9	3,4 ± 0,4 S P<0,001	6,2 ± 0,7 N.S.	7,0 ± 0,9 N.S.

TABLEAU XXVI

c) Alcoolémie (g/l.)

TABLEAU XXVII de la page 65

d) Commentaires

- Il n'est pas noté de variation significative en ce qui concerne la glycémie et le rapport Pyruvate/lactate dans les séries Témoin et Alcool.

- Dans la série Alcool-Effort, la glycémie est significativement abaissée par rapport au prélèvement témoin 2 heures après la fin de la perfusion. Le rapport Pyruvate/Lactate est également abaissé significativement par rapport au prélèvement témoin au même temps.

- Il n'y a pas de différence significative entre les courbes d'alcoolémie de la série Alcool et de la série Acool-Effort.

SERIE	T	P_1	P_2	P_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
ALCOOL	0	0,32 ± 0,08	0,74 ± 0,10	1,03 ± 0,11	0,77 ± 0,11	0,55 ± 0,11	0,10 ± 0,07	0,02 ± 0,02	0
ALCOOL-EFFORT	0	0,41 ± 0,04	0,70 ± 0,05	0,95 ± 0,08	0,72 ± 0,07	0,52 ± 0,06	0,09 ± 0,05	0,01 ± 0,01	0
SIGNIFICATION STATISTIQUE	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S	N S	N S	N S	-

TABLEAU XXVII

IV - D I S C U S S I O N

A - CHOIX DE L'ECHANTILLON d'ETHYLIQUES CHRONIQUES

Les 31 sujets composant nos trois séries expérimentales sont tous des éthyliques chroniques patents.

Le fait de ranger les sujets en deux classes bien distinctes, les éthyliques chroniques et les non éthyliques, amène à définir des critères précis qui donnent une individualité propre à l'éthylique chronique, afin de le séparer nettement du sujet normal, fut-il "grand buveur".

Ce problème est extrêmement complexe et a donné lieu à une abondante littérature dont nous ne retiendrons que certains points particuliers.

La première façon d'envisager cette question est l'angle pharmacologique qui a l'avantage de la clarté, mais l'inconvénient de n'être que parcellaire.

Dans cette perspective, l'alcool est rangé parmi les drogues vraies, et l'intoxication éthylique se déroule selon les trois stades classiques de la toxicomanie:

- Assuétude marquée par des troubles de l'humeur et du comportement,
- Tolérance, définie par une baisse des effets pour une même dose d'alcool,
- Dépendance: ce stade est atteint lorsque le sevrage amène la survenue de troubles psycho-physiologiques.

Dans cette perspective, l'alcoolisme chronique se définit comme la répétition régulière de l'absorption d'alcool, souvent sans manifestation toxique spectaculaire (72). Il faut remarquer qu'il serait nécessaire de préciser cette notion par des données chiffrées portant sur la fréquence minimale de la prise alcoolisée et la quantité minimale d'alcool à chaque prise, exigence qui, dans la pratique, ne parait pas réalisable. Cette définition ne suffit donc pas à différencier buveurs occasionnels, grands buveurs et éthyliques chroniques.

WALLGREN propose trois critères pour définir l'éthylique chronique:

1) Consommation de grandes quantités d'alcool depuis plusieurs années,

2) Incapacité chronique du contrôle de l'absorption d'alcool se manifestant par une impossibilité à obtenir l'abstinence ou l'arrêt de l'intoxication,

3) Induction par la boisson de dommages chroniques portant sur la santé physique ou le statut social.

Mais l'auteur lui-même signale de larges chevauchements entre les buveurs "normaux" et les buveurs "alcooliques", dus à l'absence de notion quantitative et objective dans la définition qu'il propose. Le grand buveur est un alcoolique en puissance. La différence réside dans les répercussions, non dans le comportement.

GITLOW (39) souligne les difficultés de toute classification. Il précise, en effet, qu'un volontaire qui ingèrerait de grandes quantités d'éthanol peut présenter tous les caractères de l'addiction à l'éthanol sans devenir pour autant un éthylique. Pour cet auteur, le terme alcoolisme n'est en aucun cas synonyme d'addiction à l'éthanol.

Les définitions de l'alcoolisme chronique qui semblent les plus fructueuses intègrent la prise d'alcool dans une perspective élargie à l'individu dans son ensemble, et aussi à l'individu pris dans son contexte socio-culturel et historique. Mais elles perdent en précision ce qu'elles gagnent en intérêt.

Ainsi ALBRECHT (2), après avoir constaté que la consommation d'alcool n'est pas nécessaire à la survie de l'homme, montre que le comportement du buveur est un phénomène social appris. Il établit un parallèle entre l'alcool et le sexe, qui pour lui, sont des activités favorisées par la société, mais très règlementées. Les individus qui dévient de ces normes sociales, pour l'alcool, sont les abstinents et les alcooliques chroniques qui seraient en fait, des buveurs "à problèmes".

Cette notion est reprise par BACON (7) qui montre que l'alcool a existé, ou existe, dans beaucoup de sociétés humaines, depuis l'époque des aborigènes. Le fait de boire de l'alcool n'est pas l'alcoolisme. Le fait de boire de l'alcool est un comportement

social complexe ,appris, entourant l'ingestion orale d'alcool et les effets pharmacologiques qui en résultent. Dans cette perspective, l'alcoolique chronique est un buveur déviant.

LAMBERT et TREMOLIERES (71) opposent "l'art subtil" du dégustateur au "besoin d'alcool sous n'importe quelle forme", responsable d'une dégradation de l'être humain et d'un véritable fléau social. "L'assomoir se substitue au désir de convivialité".

Pour terminer, il nous faut citer les travaux de JELLINEK (52) qui, au lieu de définir l'alcoolique chronique, définit une classification des alcooliques chroniques. Cet auteur distingue cinq grands types d'éthyliques:

- Alpha-alcoolisme

Ce stade est marqué seulement par une dépendance psychologique. La boisson est utilisée pour soulager l'inconfort personnel ou social. C'est une phase d'alcoolisme réversible,car le contrôle sur la boisson persiste.

- Beta-alcoolisme

C'est le stade des complications médicales: polynévrite, gastrite, pancréatite, cirrhose ...

- Gamma-alcoolisme

Sa définition comprend une augmentation de la tolérance tissulaire à l'éthanol, une dépendance physique, un état de besoin et une perte du contrôle sur la boisson.

Ce stade est marqué par la rupture des relations interpersonnelles et une déterioration sociale importante.

Les complications médicales sont fréquentes.

- Delta-alcoolisme

Cette classe a été créée par JELLINEK à l'intention des seuls éthyliques français, ce qui souligne encore l'importance des facteurs socio-culturels dans la définition de l'alcoolisme chronique.

La différence entre gamma-alcoolisme et delta-alcoolisme est justifiée, selon JELLINEK, par le fait qu'en France, la consommation élevée d'alcool est socialement acceptable. Donc, le degré de rupture interpersonnelle et sociale des éthyliques chroniques est moindre en France qu'aux U.S.A.

Puisque l'alcoolisme est socialement mieux accepté en France, il n'est pas besoin d'une personnalité aussi pathologique pour devenir alcoolique.

L'incidence et la sévérité des complications médicales est identique à celles du gamma-alcoolisme, mais l'aspect psycho-pathologique et antisocial est bien moindre.

- Epsilon-alcoolisme

C'est l'éthylisme périodique. Ce type d'alcoolisme est marqué par des accès d'éthylisme aigü intense, séparés par des périodes d'abstinence plus ou moins longues. C'est un type d'éthylisme surtout rencontré dans les pays nordiques.

A la lumière de la classification de JELLINEK, il nous semble possible de classer nos 31 sujets dans la catégorie bien française du delta-alcoolisme, aucun n'étant au stade de la seule dépendance psychologique (Alpha-alcoolisme) ou des seules complications médicales (Beta-alcoolisme).

B - METABOLISME DE L'ETHANOL - CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

1 - ABSORPTION

L'alcool ingéré par voie orale diffuse passivement à travers la paroi gastrique, mais la voie d'absorption principale est duodéno-jéjunale.

L'absorption intestinale s'effectue en 15 à 30 mn à jeun (99), mais la vitesse d'absorption est influencée par de très nombreux facteurs (124) :

- Contenu gastro-intestinal (le repas retarde l'absorption)
- Nature de la boisson (degré alcoolique, boissons sucrées, boissons gazeuses)
- Dose ingérée
- psychisme (relation psycho-physique de MUNKETT et LIENERT)

2 - DIFFUSION

L'alcool absorbé diffuse dans un "espace solvant" représentant environ 70% du poids corporel. En effet l'alcool, comme toutes les substances liposolubles, se comporte plus comme un solvant que comme un soluté.

3 - ELIMINATION

L'alcool ne peut être stocké par l'organisme. Il doit être immédiatement métabolisé (71).

L'alcool est éliminé tel quel dans l'air expiré, dans les urines et dans la salive par diffusion simple. Cette élimination représente au maximum 3% de la dose ingérée.

La voie d'élimination principale est le catabolisme oxydatif qui concerne plus de 95% de l'éthanol ingéré. Cette oxydation de l'éthanol

peut éliminer jusqu'à 100mg d'éthanol par kilo de poids et par heure (coefficient d'éthyl-oxydation). L'alcool est oxydé principalement par le foie (90%). Cette oxydation s'effectue en plusieurs étapes (LIEBER 1973 (77-78))

a) Oxydation de l'éthanol en acetaldehyde

Elle peut s'effectuer par une voie principale, celle de l'alcool deshydrogenase (ADH) et par deux voies accessoires, la voie microsomique et la voie de l'oxydation peroxydasique qui n'interviendraient que pour les doses élevées d'éthanol selon HANKINS 1972 (45).

- La voie de l'alcool deshydrogenase (figure 16,page 73)

L'ADH catalyse l'oxydation de l'éthanol en acétaldehyde en présence d'un cofacteur, le nicotamide-adenine-dinucleotide (NAD), qui est réduit en NADH par la réaction.

La vitesse de cette réaction dépend de deux facteurs principaux :

- L'activité de l'ADH : On a signalé en effet plusieurs isoenzymes de l'ADH caractérisées par des constantes de MICHAELIS différentes.

- La disponibilité en NAD qui est le facteur limitant de la réaction (80). En effet, pour permettre la poursuite de l'éthyl-oxydation il est nécessaire que le NADH soit réoxydé en NAD. Cette réoxydation s'effectue grâce à la réduction de trois composés du métabolisme intermédiaire l'oxalo-acetate réduit en malate, le pyruvate réduit en lactate, et le dihydroxyacetate-phosphate réduit en a-glycero phosphate.

La voie de l'ADH est principalement hépatique, mais en fait, l'ADH est une enzyme ubiquitaire (von WARTBURG 1971 (132)). Sa présence a été montrée en particulier dans le cerveau de Rat (89). Elle pourrait être interprétée comme un mécanisme local de détoxication destiné à préserver l'intégrité fonctionnelle des neurones (RASKIN 1973 (101))

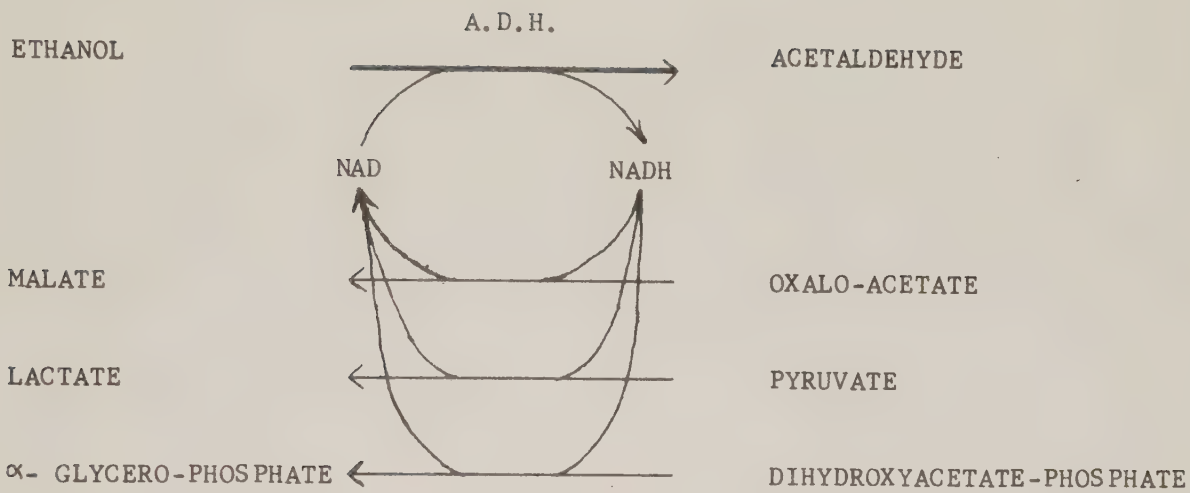


FIGURE 16

VOIE DE L'ALCOOL-DESHYDROGENASE

- La voie microsomique (figure 17, page 75)

Il existe un "microsomal-ethanol-oxydizing system" ou MEOS, capable d'oxyder l'éthanol, selon LIEBER 1973 (78).

L'alcool est oxydé dans les microsomes du reticulum endoplasmique. Le cofacteur de cette réaction est le nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate (NADP), qui est réduit en NADPH. Le NADPH est réoxydé en NADP par la chaîne respiratoire comportant les flavoprotéines et les cytochromes.

- La voie de la catalase (figure 18, page 76)

Sous l'action de la catalase, l'oxydation de l'éthanol s'effectue en réduisant de l'eau oxygénée H_2O_2 en eau. Ce mécanisme interviendrait surtout chez l'éthylique chronique. Le degré d'activité de ce système est sous la dépendance du taux de synthèse d'eau oxygénée. Cette eau oxygénée provientdu catabolisme des acides nucléiques, lors de la transformation de l'hypoxanthine en xanthine sous l'action de la xanthine-oxydase (TREMOLIERES 1973 (118)).

b) Oxydation de l'acetaldehyde en acetate

Elle s'effectue sous l'action de l'aldehyde-deshydrogenase (Ald DH), qui nécessite la présence comme cofacteur de NAD qui ici encore sera réduit en NADH.

Cette réaction est plus rapide que la précédente. Aussi le facteur limitant du métabolisme de l'éthanol se situe au niveau de l'oxydation de l'éthanol. L'acetaldehyde sera oxydé dès sa formation par la réaction précédente et les taux circulants d'acetaldehyde sont très faibles, de l'ordre de 1/1000ème de l'alcoolémie (RASKIN 1975 (102)).

L'acetaldehyde est oxydé en bonne partie en des sites extrahépatiques par des Ald DH ubiquitaires. L'Ald DH a été signalée en particulier dans le cerveau de Rat (RIDGE 1963 (107)).

L'Ald DH montre des différences d'activité suivant les races (SHEPPARD 1970 (113)) et même suivant le sexe (REDMOND 1972 (105)).

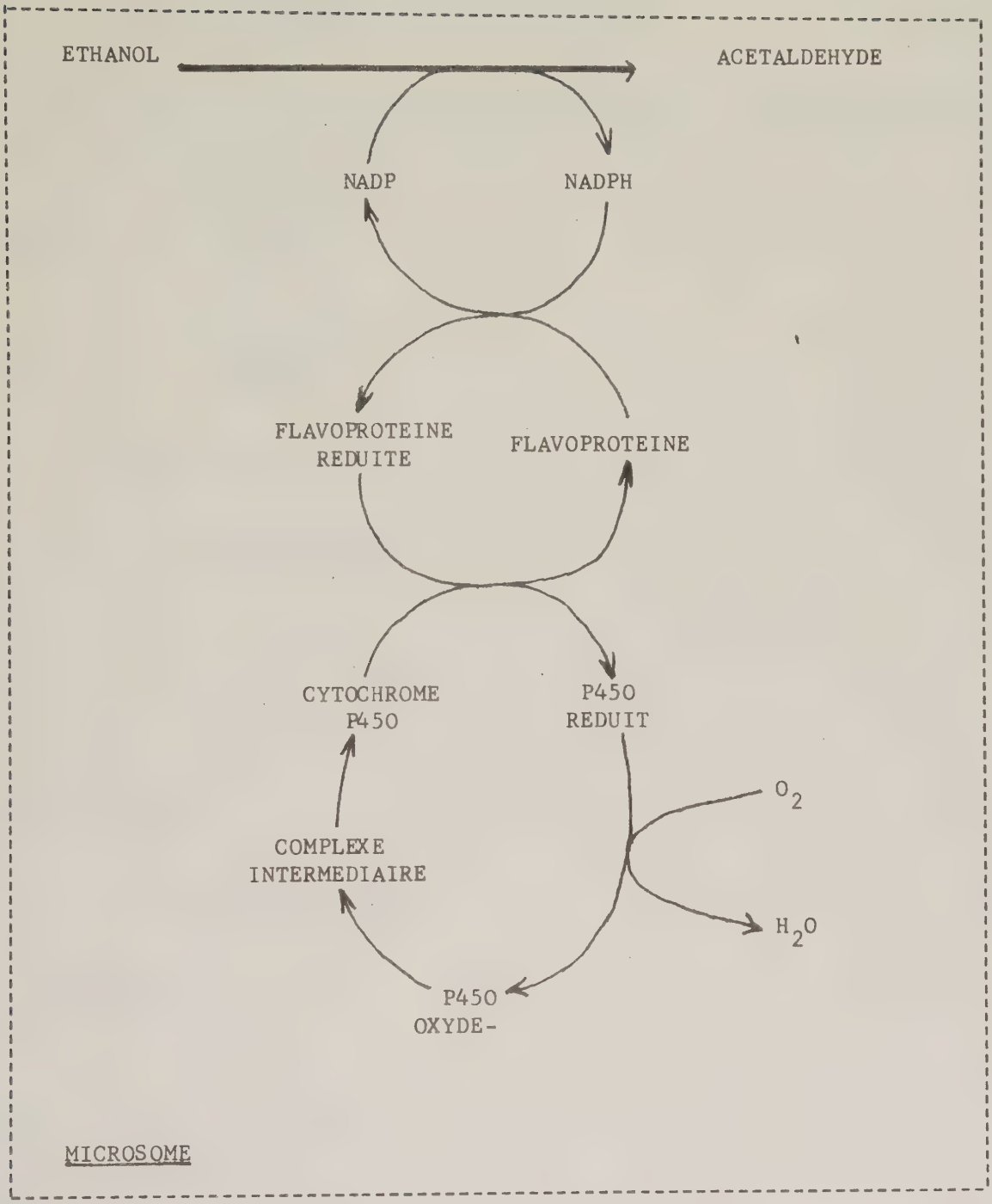


FIGURE 17

LA VOIE MICROSOMIQUE

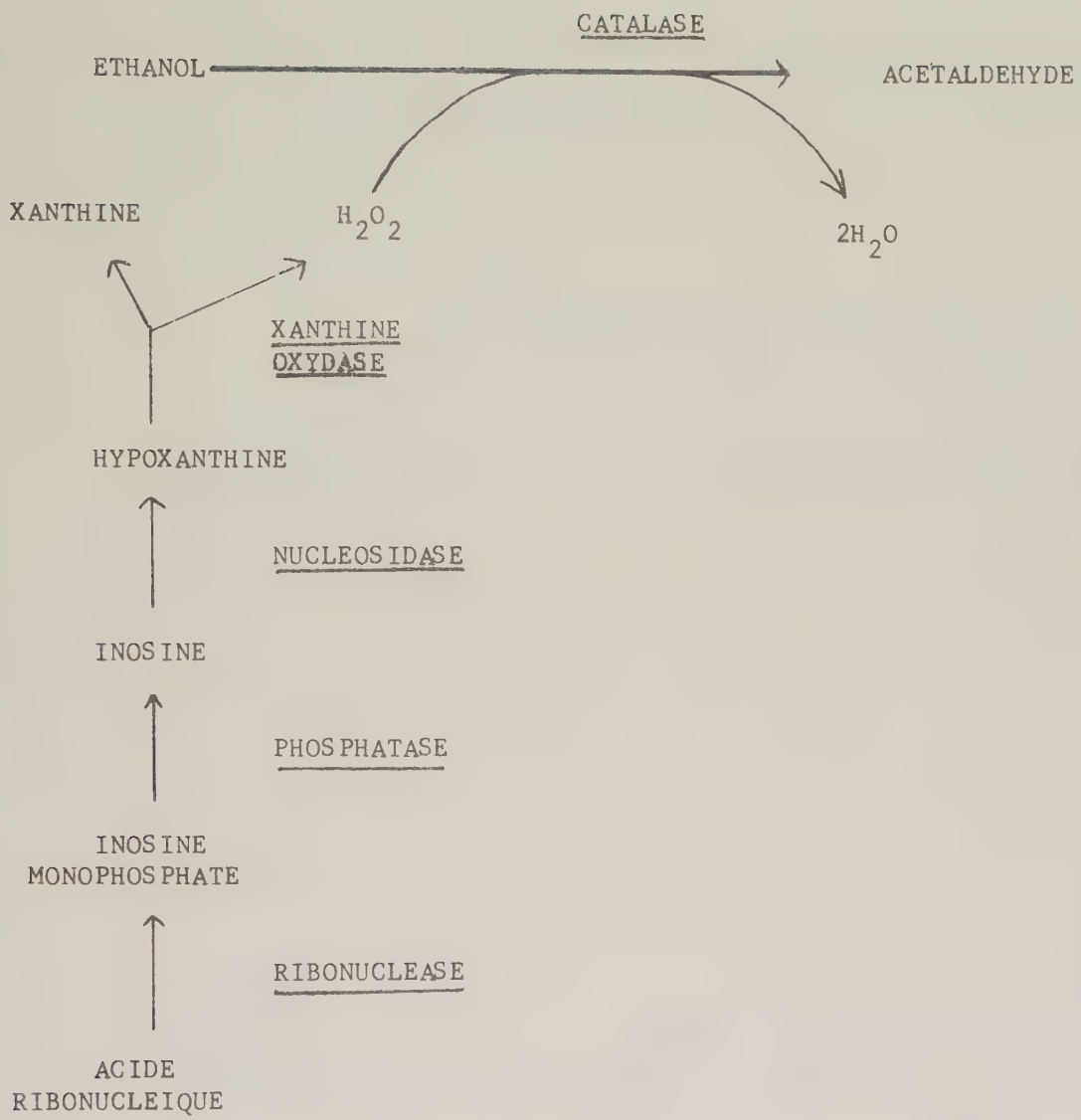


FIGURE 18

VOIE CATALASIQUE

c) Devenir de l'acetate

L'acetate produit subira un métabolisme périphérique extrahépatique, ou bien, après avoir été activé dans le foie en Acetyl-Coenzyme A, servira à alimenter le cycle de KREBS pour produire de gaz carbonique et de l'eau.

4 - CHOIX DE NOTRE VOIE D'ADMINISTRATION

Les considérations que nous venons d'exposer concernant l'absorption digestive de l'éthanol et ses aléas nous ont conduits à choisir pour notre travail la voie parentérale qui a l'avantage de court-circuiter l'étape digestive du métabolisme de l'éthanol.

D'autres considérations nous ont confirmé dans ce choix. En particulier, l'administration de l'éthanol par voie parentérale augmente l'intensité des effets à doses égales. En effet, s'il faut de 1h30 mn à 6 heures pour atteindre la phase d'élimination lorsque l'éthanol est administré per os, il suffit de 1 heure lorsque l'on utilise la voie parentérale, si bien que l'éthanolisation est plus intense à dose égale.

De plus, en utilisant la voie parentérale, nous étudions les effets de l'éthanol seul, ce qui évite les interactions métaboliques existant entre l'alcool et ses "congenères" rentrant dans la composition de la plupart des boissons alcoolisées (KISSIN 1974 (57)).

Enfin nous supprimons grâce à la perfusion l'écho affectif de la prise d'alcool chez l'éthylique chronique. Ceci est particulièrement important lorsque l'on étudie l'activité du système sympathico-médullosurrénalien.

C - ETHANOL ET ACTIVITE SYMPATHICO-MEDULLOSURRENALIENNE

1 - RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

a) Expérimentation animale

La plupart du temps, l'expérimentation animale met en évidence une activation sympathique sous l'influence d'une éthanolisation. Cet effet se marque par une augmentation de la libération ("release") des catécholamines tissulaires, comme en témoigne la dépletion en catécholamines après éthanolisation :

- du cerveau (13-17-27-51-65-85-108)
- du coeur (65-121)
- de la médullosurrénale (68-100)

Il en résulte une augmentation de l'excrétion urinaire des catécholamines (65-94-133).

Mais ces résultats ne sont pas retrouvés par tous (47-123).

La situation est un peu différente en ce qui concerne les animaux soumis à une intoxication chronique par l'éthanol. Von WARTBURG (133) signale en effet que l'excrétion urinaire de l'adrénaline et de la nor-adrénaline diminue chez le Rat soumis à une éthanolisation chronique, en raison de la dépletion des stocks de catécholamines qui pourrait relever d'un effet réserpinique de l'éthanol. De plus, la réponse adreno-sympathique induite par une dose unique d'éthanol est inférieure chez le Rat intoxiqué chronique à celle constatée chez le Rat normal.

Ces constations s'accompagnent d'une accélération du turn-over de la noradrénaline cérébrale (49-100)

De l'ensemble de la littérature, il ressort selon STOKES 1971 (115), que l'alcool produit une stimulation sympathico-médullosurrénalienne. Cette stimulation relève d'une action directe de l'éthanol, et non pas d'une action liée aux troubles comportementaux induits par l'éthanolisation, puisqu'elle subsiste sous anesthésie générale. Elle se produit au niveau central puisque l'innervation sympathique de la

médullosurrénale est nécessaire à la manifestation de ses effets. Mais cette action centrale directe pourrait être liée, non pas aux effets adreno-sympathique propres à l'éthanol, mais à l'intervention de phénomènes parasites tels que l'irritation gastrique ou péritonéale, produite par l'administration de doses parfois sublethales d'éthanol (96).

En ce qui concerne l'administration chronique d'éthanol à l'animal, il faut souligner qu'elle est capable de déterminer une tolérance et une dépendance physique à l'éthanol, mais en aucun cas de reproduire les caractéristiques de l'éthylisme chronique humain.

b) Résultats obtenus chez l'Homme sain non éthylique chronique

La plupart des études menées chez l'Homme sain soumis à une charge en éthanol a montré, à des nuances près, une stimulation sympathico-médullosurrénalienne. Ces études ont toutes été effectuées en utilisant une éthanolisation per os.

L'effet de cette épreuve sur la sphère adrénergique a été suivi grâce à l'étude de l'élimination urinaire des catécholamines et de leurs métabolites.

La plupart des résultats montre une augmentation de l'excrétion urinaire de l'adrénaline et de la nor-adrénaline (1-11-12-35-90). D'autres ne relèvent qu'une augmentation isolée de l'adrénalinurie (93-95). D'autres enfin (3), mettent en évidence une augmentation de la noradrénaline et de l'acide vanillyl-mandélique urinaires.

Au cours d'études un peu différentes comportant l'injection de noradrénaline marquée, il a été montré que l'éthanol produisait une viciation du métabolisme de la noradrénaline en orientant le catabolisme vers une voie réductrice menant à la production de 3-methoxy-4 hydroxy-phenylglycol aux dépens de la voie oxydative normale de l'acide vanillyl-mandélique (19-20-114). Cette constation est à relier à l'augmentation du rapport NADH/NAD résultant de l'oxydation de l'alcool, et à une compétition entre acetaldehyde et précurseurs de l'acide vanillyl-mandélique sur l'aldehyde deshydrogenase.

Au total, l'ingestion d'alcool est suivie, chez l'Homme non éthylique, d'une stimulation de la sphère adrénergique accompagnée d'un catabolisme anormal des catécholamines.

c) Résultats obtenus chez l'éthylique chronique

- Taux de sécrétion basale des catécholamines urinaires et de leurs métabolites :

GIACOBINI 1960 (38), qui n'a étudié que l'adrénaline et la noradrénaline basales des éthyliques chroniques ne trouve pas de différence avec les résultats obtenus chez le sujet normal.

FELDSTEIN 1971 (30), conclut que les alcooliques pourraient avoir un système nerveux sympathique hyperactif.

- Modifications de la sécrétion des catécholamines induites par la prise d'éthanol :

Pour certains, l'alcool est un stimulant adrénergique chez l'éthylique chronique (91-110-111). Pour d'autres, (30-38-128-129), la prise d'éthanol ne modifie pas l'excretion urinaire des catécholamines. L'alcool normaliserait l'hyperactivité adrenergique de base.

- Catécholamines et sevrage :

Pour tous les auteurs, le sevrage en éthanol s'accompagne d'une augmentation de l'excretion urinaire des catécholamines d'intensité parallèle à celle des signes cliniques du sevrage (30-37).

- Catécholamines, éthanol et effort musculaire :

L'effet normalisateur de l'éthanol prévaudrait chez l'éthylique chronique, ce qui se manifeste par une amélioration des performances sous l'influence de doses d'éthanol qui diminuent celles du sujet normal (128).

2 - BILAN DE NOS RESULTATS

a) A l'état basal

Il apparaît nettement que notre échantillon d'éthyliques chroniques est caractérisé à l'état basal par une activité sympathico-médullosurrénalienne supérieure à celle de sujets non éthyliques hospitalisés dans les mêmes conditions. Ce résultat correspond aux données de la littérature. Cette activation adrenergique pourrait être expliquée

par l''hospitalisation qui réalise un stress plus intense chez les éthyliques que chez les témoins (TOLSON et al. J. Psychosom. Res.. 1965, 8, 365). Il est tentant de considérer que l'hospitalisation est plus stressante pour les éthyliques chroniques, en raison de l'abstinence qui est imposée aux malades hospitalisés. Donc l'hyperactivité adréno-sympathique de l'éthylique c hronique pourrait être liée à l'état de "manque" imposé par l'hospitalisation, sans préjuger du caractère psychologique ou physique de cette dépendance à l'éthanol, sans que n'éclatent les bruyantes manisfestations du sevrage clinique.

b) Après perfusion d'éthanol

Les taux d'adrénaline et de moradrénaline urinaires ne semblent pas affectés par l'éthanolisation. Les taux du bloc métanephrine-normétanephrine et celui de l'acide vanillyl-mandélique sont supérieurs dans le prélèvement correspondant à l'éthanolisation (U1) aux taux témoins, mais cette élévation n'est pas statistiquement significative.

On peut donc penser que l'éthanolisation entraîne une stimulation de la sphère adrénergique très discrète chez ces éthyliques chroniques. Le stress de l'éthanolisation apparaît plus marqué chez le sujet normal que chez l'éthylique c hronique.

Il faudrait mettre en oeuvre des doses beaucoup plus élevées d'éthanol pour retrouver chez l'alcoolique chronique cet effet stressant.

On peut également concevoir que la réponse adrénergique à l'éthanol est faible chez l'éthylique chronique car elle survient sur un taux basal d'activité sumpathico-médullosurrénalienne élevé.

D) ETHANOL ET MODIFICATIONS METABOLIQUES

1) RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

a) Ethanol et état d'oxydo-réduction de l'organisme

L'oxydation de l'éthanol et de l'acetaldehyde a pour conséquence la réduction d'un certain nombre d'accepteurs d'hydrogène tels que NAD qui, pour être oxydés à nouveau, mènent à la réduction de divers produits du métabolisme intermédiaire. Le déséquilibre de la balance redox qui en résulte peut être apprécié par la mesure de la valeur du rapport Pyruvate/Lactate qui explore l'état d'oxydo-réduction cytoplasmique ou par la mesure de la valeur du rapport beta-hydroxybutyrate/acetoacetate qui explore l'état d'oxydo-réduction du compartiment mitochondrial. (125)

Le déséquilibre d 'oxydo-réduction étant d'après LIEBER la lésion biochimique essentielle due au métabolisme de l'éthanol, nous avons choisi de mesurer le rapport Pyruvate/Lactate pour essayer de préciser l'incidence de ce déséquilibre sur la genèse des troubles métaboliques induits par l'éthanolisation.

b) Ethanol et métabolisme des lipides

L'éthanol induit des troubles du métabolisme lipidique aussi bien chez l'animal (46-79-109) que chez l'homme, qu'il soit sain (8-9-75) ou éthylique chronique (53-75). Chez ce dernier, de fortes doses d'éthanol sont nécessaires à la production de l'hyperlipémie (43).

L'effet de l'éthanol concerne à la fois les triglycérides et les acides gras libres plasmatiques.

- Pour les triglycérides, tous les auteurs s'accordent à souligner leur accumulation hépatique, responsable de la stéatose, ainsi que l'hypertriglycéridémie.

Cet excès de triglycérides hépatiques et circulants relève surtout d'une synthèse hépatique accrue qui permet au foie de défendre son potentiel redox contre l'excès d'hydrogenèse issu de l'éthyl-oxydation.

En effet, la reoxydation mitochondriale du NADH produit par l'oxydation de l'éthanol a pour conséquences:

- une accumulation hépatique d'alphaglycerophosphate qui est un précurseur des triglycérides.

- l'inhibition du cycle de Krebs qui ralentit l'oxydation de l'acetyl-coenzyme A. Celui-ci devient alors disponible pour la synthèse des triglycérides.

- le ralentissement de la glycolyse anaérobie en raison du manque de NAD qui oriente le catabolisme du glucose vers la voie des pentoses génératrices de NADPH, cofacteur de la lipogenèse.

Pour JONES 1969 (53), l'hyperlipidémie induite par l'éthanol est un bon index de la fonction hépatique de l'éthylique chronique. En effet, la réponse hyperlipidémique nécessiterait un foie fonctionnant relativement bien et serait abolie si le foie est gravement lésé.

- En ce qui concerne l'action de l'éthanol sur les acides gras libres plasmatiques, les avis sont beaucoup plus partagés.

Initialement, il a été constaté que l'alcool augmentait le taux des acides gras libres plasmatiques (10). Cet effet serait à rattacher à une accélération de la lipolyse. Elle s'effectue au niveau du tissu adipeux sous l'action des catécholamines qui activent la lipase du tissu adipeux. Mais le stress de l'éthanolisation obtenu dans ces conditions est peut-être dû simplement au mode d'administration de l'éthanol.

Plus tard, il a été montré que l'éthanol pouvait également faire diminuer le taux des acides gras libres plasmatiques (9-43-46-75-79-125).

Cette action de l'éthanol, opposée à la précédente, serait due à la fois à une captation accrue des acides gras libres par le foie pour synthétiser des triglycérides et surtout à une inhibition de la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux de réserve, en raison de l'accumulation de l'acétate provenant du

catabolisme oxydatif de l'éthanol.

Selon HAWKINS 1972 (45), l'effet net de l'éthanol sur le taux des acides gras libres plasmatiques dépend de la balance entre deux effets opposés:

- inhibition de leur mobilisation due à l'accumulation d'acétate,

- stimulation de leur mobilisation due à la réponse adrenergique à l'intoxication

c) Ethanol et métabolisme des glucides

Les données obtenues dans ce domaine sont d'interprétation délicate, d'autant que la réponse glycémique est très variable selon les conditions expérimentales (6-125).

L'ingestion d'alcool ne modifie pas la glycémie lorsque le sujet est dans des conditions nutritionnelles normales avec, en particulier, des stocks de glycogène hépatique.

L'ingestion d'alcool accompagnée de l'absorption de glucose induit une réponse hyperglycémique, l'alcool diminuant la tolérance au glucose.

On peut également observer une hyperglycémie lorsque l'administration d'éthanol constitue un stress mettant en jeu la réponse hyperglycémiante des catecholamines.

Enfin, l'ingestion d'éthanol peut amener une réponse hypoglycémique en cas de malnutrition ou de jeûne prolongé entraînant la disparition des stocks hépatiques de glycogène. L'hypoglycémie est due à l'accélération de la glycolyse et à l'inhibition de la synthèse de glycogène induites par l'éthanol, ces deux effets se conjuguants pour diminuer le débit hépatique en glucose.

2) BILAN DE NOS RESULTATS

a) Balance d'oxydo-réduction

L'état redox de nos ethyliques chroniques, tel que nous l'avons exploré par l'étude du rapport Pyruvate/Lactate,

n'est pas significativement modifié par la perfusion d'éthanol.

Ceci pourrait être dû à l'utilisation de voies cataboliques de l'éthanol inhabituelles, comme la voie de la catalase qui altère peu l'état redox.

b) Métabolisme lipidique

Le taux des lipides totaux, du cholestérol et des acides gras libres plasmatiques n'est pas significativement affecté par la perfusion d'éthanol.

Par contre, le taux des triglycérides seriques est significativement augmenté de la deuxième à la quatrième heure après la fin de la perfusion d'éthanol. Donc, la dose d'éthanol que nous avons employée a été suffisante pour produire une augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides, caractéristique de l'action de l'éthanol.

c) Métabolisme glucidique

La perfusion d'éthanol n'a pas modifié la glycémie de nos éthyliques, ce qui concorde avec les données de la littérature pour des sujets bien équilibrés par un régime approprié préalable.

E) ETHANOL ET CAPACITE D'ADAPTATION A L'EFFORT

1) RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Il est bien établi que l'étude de l'excrétion urinaire des catecholamines est un témoin fidèle de l'adaptation à l'effort (28-29-40-60-61).

De plus, l'adaptation métabolique à l'effort peut être suivie par l'étude de la valeur du rapport Pyruvate/Lactate (62).

L'influence de l'éthanol sur les capacités d'adaptation à l'effort a été peu étudiée. GARLIND 1960 (36) signale que des doses modérées d'éthanol aboutissant à des alcoolémies de 0,50 à 0,65 g/l. ne modifient pas l'adaptation à l'effort de sujets non éthyliques, appréciée par l'excrétion urinaire des catecholamines et la lactacidémie.

A notre connaissance, peu d'études comparables ont été menées avec des ethyliques chroniques (CARLSSON C. and HAGGENDAL J. LANCET, 1967, 2, 889).

2) BILAN DE NOS RESULTATS CONCERNANT LA SERIE ALCOOL-EFFORT

a) Excrétion urinaire des catecholamines et de leurs métabolites

La réalisation d'une épreuve d'effort très modérée mettant en jeu des puissances de 1 kilogramme-poids pour 10 sujets, de 1,5 kilogramme-poids pour 3 sujets et de 2 kilogramme-poids pour 2 sujets, aboutissant à une consommation d'oxygène de 23,5 $\pm$ 1,9 ml O2/kg/mn sous l'influence d'une alcoolémie de 0,7 g/l. en moyenne a entraîné une stimulation sympathico-médullosurrénalienne.

On observe en particulier une élévation importante du taux métanephrine-normetanephrine dans la période correspondant à l'épreuve et dans la nuit suivant celle-ci.

L'analyse permet de lui accorder une bonne signification statistique.

Le taux de l'acide vanillyl-mandélique est également majoré au temps de l'épreuve mais beaucoup plus discrètement et surtout sans que l'on puisse y attacher de signification statistique.

Ainsi l'effort est moins supporté chez l'éthylique chronique après éthanolisation que chez le sujet normal.

b) Balance d'oxydo-réduction

La conjonction de l'épreuve d'effort a entraîné un déséquilibre redox important qui se manifeste par une diminution très significative du rapport Pyruvate/Lactate deux heures après la fin de la perfusion d'éthanol.

c) Métabolisme lipidique

Les perturbations lipidiques ébauchées pour la perfusion d'éthanol seule, se complètent lorsque l'on y ajoute un effort musculaire.

Le taux des lipides totaux n'est pas affecté. Par contre, on assiste à une baisse modérée mais significative de la cholestérolémie qui débute deux heures après la fin de l'éthanolisation et persiste encore le lendemain de l'épreuve. Aucun élément en notre possession ne nous permet d'expliquer ce résultat.

Le taux des triglycérides est augmenté comme dans la série Alcool seul mais de façon plus précoce et surtout plus importante.

Le taux des acides gras libres plasmatiques subit une diminution significative débutant 4 heures après la fin de la perfusion et encore marquée 3 heures plus tard.

Ces résultats associant une augmentation des taux des triglycérides et une diminution du taux des acides gras libres reproduisent schématiquement la conception de LIEBER où la synthèse hépatique exagérée de triglycérides s'accompagne d'une inhibition de la libération des acides gras du tissu adipeux.

Le stress semble jouer peu de rôle ici, car l'action des catecholamines favoriserait au contraire la libération des acides gras.

d) Métabolisme glucidique

On assiste à une diminution faible mais très significative de la glycémie 1 heure après la fin de l'effort.

Cette constation met bien en lumière la précarité de l'équilibre métabolique de l'éthylique chronique qui brûle à l'effort modéré ses dernières réserves de glycogène déjà bien entamées sous l'influence de l'éthyl-oxydation.

e) Alcoolémie et effort

La comparaison statistique de la décroissance de l'alcoolémie dans la série Alcool et dans la série Alcool-Effort indique clairement que le catabolisme de l'éthanol s'effectue de façon superposable au repos et à l'effort. Cette constatation rejoint la notion classique du catabolisme exclusivement hépatique de l'éthanol qui ne peut servir directement dans le métabolisme musculaire.

V - CONCLUSIONS

L'objet de cette thèse a pour but d'apprécier chez l'alcoolique chronique le rôle de l'éthanol:

- en tant que facteur de stress
- en tant que facteur de déséquilibre métabolique
- en tant que facteur modificateur de l'adaptation au travail musculaire.

Ces trois aspects sont étudiés en se fondant sur les répercussions d'une épreuve d'éthanolisation réalisée par perfusion endoveineuse lente de 60 g. d'éthanol:

- Au niveau de l'activité sympathico-médullosurrénalienne, déterminée à partir de l'excrétion urinaire des catécholamines et de leurs principaux métabolites, acide vanillylmandelique et bloc métanéphrine-normétanéphrine.
- Au niveau du métabolisme glucidique et lipidique exploré par la détermination dans le plasma de la glycémie et du rapport Pyruvate/Lactate, de la lipémie, de la cholestérolémie et le dosage des triglycérides et acides gras libres plasmatiques.
- Au niveau de l'adaptation à l'exercice musculaire étudiée à partir des réactions adréno-sympathiques suscitées par une épreuve d'effort modérée sur bicyclette ergométrique (VO_2 pendant la période stable correspondant à 25% de $VO_{2\ max.}$).

L'analyse statistique des résultats a été effectuée à partir des données obtenues sur des sujets éthyliques récemment sevrés et non éthyliques, soumis à aucun traitement, chez lesquels on effectue un bilan métabolique et une exploration de l'activité adréno-sympathique. Les sujets éthyliques chroniques avérés ont été répartis en trois séries:

- Une série témoin comportant 5 sujets, chez lesquels l'épreuve d'éthanolisation a été remplacée par une perfusion simple

de sérum physiologique.

- Une série de 11 sujets soumis à une épreuve d'éthanolisation sans épreuve d'effort.

- Une série de 15 sujets soumis à une épreuve d'éthanolisation suivie immédiatement d'une épreuve d'effort.

L'interprétation des résultats permet d'aboutir aux conclusions suivantes:

1) - Si l'on compare le niveau d'activité sympathico-médullosurrénalien de l'alcoolique chronique sevré par rapport à des sujets non éthyliques, il apparait que la tension adréno-sympathique est plus élevée chez l'alcoolique que chez le non-alcoolique. Ce phénomène est interprété comme la manifestation de l'influence stressante du sevrage chez l'alcoolique chronique.

2) - Chez l'alcoolique chronique, l'épreuve d'éthanolisation aboutissant à une alcoolémie maximale de l'ordre de 1 g/l. n'entraine qu'une stimulation modérée de l'activité sympathico-médullosurrénalienne. Dans ces conditions,on peut considérer, en s'appuyant sur les données de la littérature, que le rôle stressant de l'éthanol apparaît moins important chez l'alcoolique chronique que chez le sujet non éthylique. Ce phénomène est probablement en rapport avec le niveau d'activité adréno-sympathique plus élevé de l'alcoolique sevré,et avec un processus d'habituation.

- Sur le plan métabolique:

- L'étude comparative du bilan lipidique chez des sujets éthyliques et non éthyliques fait apparaître une augmentation significative du taux des lipides totaux et des triglycérides chez l'alcoolique chronique.

- Les répercussions significatives de l'épreuve d'éthanolisation se révèlent modestes et se limitent à une augmentation des triglycérides.

3) - Les données obtenues dans la série comportant la réalisation d'une épreuve d'effort de faible intensité sont intéressantes dans la mesure où elles permettent de mettre en évidence une accentuation des modifications adréno-sympathiques et métaboliques. Sur le plan métabolique, on peut observer en effet dans ces conditions des modifications significatives caractérisées par une augmentation des triglycérides associée à une diminution du taux des acides gras libres plasmatiques, de la glycémie et du rapport Pyruvate/Lactate.

Ces perturbations métaboliques sont mises en rapport avec l'altération au niveau du foie, des processus oxydatifs accrus par les exigences métaboliques hépatiques de l'effort chez des alcooliques chroniques aux fonctions hépatiques fragilisées.

En conclusion, il apparaît que chez l'alcoolique chronique, il existe plusieurs conditions de stress liées à l'éthanol

- Les périodes de sevrage, par leurs répercussions d'ordre psychologique dues à "l'état de manque".
- Les périodes d'intoxication, par une action de l'éthanol au niveau central, où le stress apparaît cependant moins marqué que chez le sujet non alcoolique, probablement du fait d'un processus d'habituation.
- Les périodes d'activité physique, où l'adaptation à l'effort apparaît diminuée par apport aux données obtenues chez les sujets sains.

Les relations exactes entre les modifications de l'activité adréno-sympathique et les troubles du métabolisme lipidique concomitants observées chez les alcooliques chroniques ne peuvent être précisées avec exactitude à partir des données obtenues.

La physionomie des résultats amène cependant à avancer que les troubles métaboliques, en particulier dans le domaine lipidique, observés chez l'alcoolique chronique, apparaissent davantage relever des effets néfastes de ce toxique au niveau hépatique que de ses effets adréno-sympathiques. Il est même hautement probable que l'augmantation de l'effet stressant de l'exercice musculaire relève indirectement d'une moins bonne adaptation métabolique sous l'influence hépato-toxique de l'imprégnation alcoolique.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

DIJON, le 5.9.75

Le Doyen,

VI - BIBLIOGRAPHIE

1 - ABELIN Von I., HERREN C. und BERLI W.
"Uber die erregende Wirkung des Alkohols auf den Adrenalin und Noradrenalinhaushalt des menschlichen Organismus".
Helv. med. Acta - 1958, 5, 591 - 600.

2 - ALBRECHT G.L.
The alcoholism process: A Social learning viewpoint
In: Alcoholism: Progress in Research and Treatment, Academic Press - 1973, 11-42

3 - ANTON A.H.
"Ethanol and urinary catecholamines in man"
Clin. Pharmacol. Ther. - 1965, 6, 462-469

4 - ASTRAND I.
"Aerobic work capacity in Men and Women with special reference to age".
Acta physiol. scand, 1960, 49, suppl. 169, 1-92

5 - ASTRAND P.O.
"Measurement of maximal aerobic capacity".
Canad. Med. Ass. J., 1967, 96, 732-734

6 - AXELROD D.R.
"Metabolic and endocrine aberrations in alcoholism".
In: The biology of alcoholism, Plenum Press, 1974, vol. 3, 291-302

7 - BACON M.K.
"Cross-Cultural studies of drinking".
In: Alcoholism; Progress in Research and Treatement, Academic Press, 1973, 171-194

8 - BELFRAGE P. et Al.
"Prolonged administration of ethanol to young, healthy volunteers: effects on biochemical, morphological and neurophysiological parameters".
Acta med. scand., 1973, Suppl. 552, 1-44

9 - BELLET S. et al.
"Effects of alcohol ingestion on growth hormon levels: their relation to 11-hydroxycorticoïds levels and serum FFA".
Metabolism, 1971, 20, 762-769

10 - BRODIE B.B. and MAICKEL R.P.
"Role of the sympathetic nervous system in drug-induced fatty liver".
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1963, 104, 1049-1058

11 - BROHULT J., LEVI L. and REICHARD H.
"Urinary excretion of adrenal cortical and medullary hormones in Man during and after one single massive dose of ethanol, and their modification by chlormethiazole".
Reports from the Laboratory for Clinical Stress Research, 1969, N°6, 1-22

12 - BROHULT J. LEVI L. and REICHARD H.
"Urinary excretion of adrenal hormones in Man. Effects of ethanol ingestion and their modification by chlormethiazole".
Acta med. scand, 1970, 188, 5-13

13 - CARLSSON A., MAGNUSSON T., SVENSSON T.H. and WALDECK B.
"Effect of Ethanol on the Metabolism of brain catecholamines".
Psychopharmacologia, 1973, 30, 27-36

14 - CHEYMOL G.
"L'étude du métabolisme des catecholamines".
Vie méd., 1973, 17, 2113-2118

15 - CHOISY H. et BOY J.
" Détermination en continu de l'alcoolémie chez l'animal".
Symposium Technicon, 1964

16 - COHEN G.
"A role for tetrahydroisoquinoline alkaloïds as false adrenergic neurotransmitters in alcoholism".
In: Alcohol intoxication and withdrawal- Experimental studies, Plenum Press, 1973, 33-44

17 - CORRODI H., FUXE K. and HÖKFELT T.
"The effect of ethanol on the activity of central catecholamine neurones in rat brain".
J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 821-823

18 - COURAGE M., DIDIER J.P. et KLEPPING J.
"Dosage semi-automatique à l'autoanalyseur "Technicon" de l'adrénaline et de la noradrénaline dans le plasma et dans l'urine".
Fiche Technicon, 1971

19 - DAVIS V.E., BROWN H., HUFF J.A. and CASHAW J.L.
"Ethanol induced alterations of norepinephrine metabolism in man".
J. Lab. clin. Med., 1967, 69, 787-799.

20 - DAVIS V.E., CAHSHAW J.L., HUFF J.A., BROWN H. ans NICHOLAS N.L.
"Alteration of endogenous catecholamine metabolism by ethanol ingestion"
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1967, 125, 1140-1143

21 - DAVIS V.E. and WALSH M.J.
"Alcohol, amines and alkaloïds: a possible biochemical basis for alcohol addiction".
Science, 1970, 1005-1007

22 - DAVIS V.E., WALSH M.J. and YAMANAKA Y.
"Augmentation of alkaloïd formation from dopamine by alcohol and acetaldehyde in vitro".
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, 174, 401-412

23 - DELSAL J.L.
"Nouveau procédé d'extraction des lipides du serum par le methylal".
Bull. Soc. Chim. biol., 1944, 26, 99-105

24 - DIDIER J.P.
"De l'influence d'un travail musculaire léger sur l'évolution de la période de récupération".
Thèse Doctorat en Médecine, Lyon, 1966

25 - DIDIER J.P., KLEPPING J. et ESCOUSSE A.
"Influence d'un travail musculaire léger sur l'évolution de la période de récupération".
J. Physiol., 1969, 61, 267

26 - DOLE V.P. and MEINERTZ H.
"Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues".
J. biol. Chem., 1960, 235, 2595-2599

27 - DURITZ G. - TRUITT E.B.
"Importance of acetaldehyde in the action of ethanol on Brain norpinephrine and 5-Hydroxytryptamine".
Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 711à721

28 - VON EULER U.S.
"Sympatho-adrenal activity and Physical Exercice".
Medicine and Sport, 1969, 3, 170-181

29 - VON EULER U.S. and HELLNER S.
"Excretion of noradrenaline and adrenaline in muscular work".
Acta physiol. scand., 1952, 26, 183-191

30 - FELDSTEIN A.
"Effect of ethanol on neurohumoral amine metabolism".
In: The Biology of Alcoholism, Plenum Press, 1971, Vol. 1, 127-159

31 - FONTAN et al.
"A propos d'une hypertriglyceridemie chez un éthylique".
Lille med., 1969, 14, 276-296

32 - FORICHON J, MINAIRE Y. et STUDIEVIC C.
"Dosage fluorométrique continu de l'acide pyruvique".
Path.-Biol., 1967, 15, 40-44

33 - FREUND G.
"Chronic central nervous system toxicity of alcohol"
Ann. Rev. Pharmacol., 1973, 13, 217-227

34 - FRÖBERG J.E.
"Circadian rythms in catecholamine excretion, performance and selfratings".
Reports from the Laboratory for clinical stress research, 1974, N° 36, 1-22

35 - GAJDOS A.
"Le métabolisme de l'ethanol-II: Effet de l'ethanol sur les amines biologiques".
Ann. Biol. clin., 1974, 32, 479-485

36 - GARLIND T.
"Effect of ethanol on circulatory, metabolic and neurohormonal function during muscular work in Man".
Acta pharmacol. et toxicol., 1960, 17, 106-114

37 - GIACOBINI E., IZIKOWITZ S. and WEGMANN A.
"Urinary norepinephrine and epinephrine excretion in Delirium Tremens".
Arch. gen. Psychiat., 1960, 3, 289-296

38 - GIACOBINI E., IZIKOWITZ S. and WEGMANN A.
"The urinary excretion of noradrenaline and adrenaline during acute alcohol intoxication in alcoholic addicts".
Experientia, 1960, 16, 467

39 - GILTOW S.E.
"Alcoholism: a disease".
In: Alcoholism; Progress in Research and Treatment, Academic Press, 1973, 1-9

40 - GUERRIN J.
"Contribution à l'étude de l'élimination urinaire des catécholamines"
Thèse Doctorat en Médecine, Lyon, 1963 , N°114

41 - GUILLAND J.C., MOUNIE J., KLEPPING J., DIDIER J.P. et BASTIEN H.
"Influence de la synergie thyro-adrenalinique dans les troubles du métabolisme lipidique induits par des épreuves d'ethanolisation aiguë chez le Rat.
C.R. Soc. Biol., 1973, 167, 1413-1420

42 - GUY-GRAND B.
"Effets expérimentaux de l'alcool sur les triglycérides plasmatiques".
Ann. Hyg. L. Fr., 1971, 7, 87-95

43 - GUY-GRAND B.
"Effets de l'alcool sur la synthèse hépatique des triglycérides".
Gazette med. France, 1972, 79, 4473-4478.

44 - HARICHAUX P., LESBRE J.P. et JACQUEMIN C.
"L'exploration fonctionnelle d'effort".
Masson 1973.

45 - HAWKINS R.D. and KALANT H.
"The metabolism of ethanol and its metabolic effects".
Pharmacol. Rev., 1972, 24, 67-157.

46 - HILLMAN R.W.
"Alcoholism and malnutrition".
In: The biology of alcoholism, Plenum Press, 1974, vol. 3, 538-552

47 - HIROSE T., HIGASHI R., HIROYUKI I., TAMURA K. and SUZUKI T.
"Effect of ethanol on adrenaline and noradrenaline secretion of the adrenal gland in the Dog".
Tohoku J. exp. Med., 1973, 109, 85-88

48 - HUANG et al.
Anal. chem., 1961, 33, 1405

49 - HUNT W.A. and MAJCHROWICZ E.
"Alterations in the turnover of brain norepinephrine and dopamine in alcohol-dependent Rats".
J. Neurochem., 1974, 23, 549-552.

50 - ISRAEL M.A., KIMURA H. and KURIYAMA K.
"Changes in activity and hormonal sensitivity of brain adenyl-cyclase following chronic ethanol administration".
Experi entia, 1972, 28, 1322-1323

51 - ISRAEL Y. CARMICHAEL F.J. and MACDONALD J.A.
"Effects of ethanol on norpinephrine uptake and electrically stimulated release in brain tissue".
Ann. N.Y. Acad. Sci, 1973, 215, 38-48

52 - JELLINEK E.M.
"The disease concept of Alcoholism".
College and Univ. Press, New-Haven, Connecticut, 1960

53 - JONES D.J.
"Effects of ethanol on lipid transport in man".
In: Biochemical and clinical aspects of alcohol metabolism ed. by V.M. Sardesai, Charles C. Thomas, 1969, 86-94.

54 - KALANT H.
"Biological models of alcohol tolerance and physical dependance".
In: Alcohol intoxication and withdrawal.Experimental studies,
Plenum Press, 1973, 3-14

55 - KALANT H. and KHANNA J.M.
"Effects of chronic ethanol intake on metabolic pathways".
In: Biochemical and clinical aspects of alcohol metabolism
ed. by V.M. Sardesai,Charles C. Thomas, 1969, 47-57

56 - KESSLER G. and LEDERER H.
"Fluorometric measurement of triglycerides".
In: Automation in Analytical Chemistry
ed. L.T. Skeggs, New-York, 1965, 341-344

57 - KISSIN B.
"The interaction of ethanol with the congeners in alcoholic
beverages".
In: The Biology of Alcoholism , PLenum Press, 1974, Vol. 3,113-118

58 - KISSIN B., GROSS M.M. and SCHUTZ I.
"Correlation of urinary biogenic amines with sleep stages in
chronic alcoholization and withdrawal".
In: Alcohol intoxication and withdrawal.Experimental studies,
Plenum Press, 1973, 281-289

59 - KLEPPING J., TRUCHOT R, MOUNIE J et EYGONNET J.P.
"Evaluation de l'élimination urinaire de l'acide 3-methoxy-
4-hydroxy-mandélique (V.M.A.) chez les pilotes d'avions à
réaction au cours de vols d'entraînement de différents types".
C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 1815-1817

60 - KLEPPING J., TRUCHOT R., DIDIER J.P., ESCOUSSE A. et EYGONNET J.P.
Etude de l'élimination urinaire de l'acide vanillyl-mandélique
(V.M.A.) pendant l'effort comme critère de la capacité d'adaptation
à l'exercice musculaire".
C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 2007-2009

61 - KLEPPING J., DIDIER J.P., ESCOUSSE A. et LONG E.
"Essai d'évaluation de la capacité d'adaptation à l'effort par détermination de l'élimination urinaire des catecholamines et de l'acide vanillyl-mandélique".
J. Physiol., 1966, 58, 242

62 - KLEPPING J., DIDIER J.P., ESCOUSSE A. et NOIROT P.
"Evolution de la lactacidémie au cours d'un effort de faible coût énergétique".
J. Physiol., 1966, 58, 544-545

63 - KLEPPING J., DIDIER J.P., GOUDONNET A. et ESCOUSSE A.
"Evolution de l'excretion urinaire des catecholamines et de leurs métabolites au cours du nycthémère".
J. Physiol., 1970, 64, 394-395

64 - KLEPPING J., ESCOUSSE A. et DIDIER J.P.
"Système adrénergique et stress".
Sem. Hop., 1971, 47, 116-132

65 - KLEPPING J., MOUNIE J., GUILLAND J.C. et DIDIER J.P.
"Etude des réactions adreno-sympathiques et des troubles du métabolisme lipidique induits par l'ethanolisation chez le rat normal et chez le rat éthyroïdé".
J. Physiol., 1973, 67, 348

66 - KLEPPING J., DIDIER J.P., GUILLAND J.C., MOUNIE J. et BASTIEN H.
"Influence de la synergie thyro-adrenalinique sur les troubles métaboliques lipidiques induits par l'ethanolisation aiguë chez le Rat.
Therapie, 1974, 29, 841-850

67 - KLEPPING J., KLEPPING C., SIMON C.H., DIDIER J.P. et DUSSERRE L.
"Alcool: facteur de stress ou tranquillisant".
A paraître: Rev. Gastroentérol. Lyon.

68 - KLINGMAN G.I. and MAC GOODALL C.
"Urinary epinephrine and levarterenol excretion during acute sublethal alcohol intoxication in Dogs".
J. Pharmacol. exp. Ther., 1957, 121, 313-318

69 - KORSTEN M.A., MATSUZAKI S., FEINMAN L. and LIEBER C.S.
"High blood acetaldehyde levels after ethanol administration. Difference between alcoholic and nonalcoholic subjects".
New Engl. J. Med., 292, 386-389

70 - KULONEN E. and FORSANDER O.
"Metabolic products from labelled ethanol".
Arch. int. pharmacodyn., 1959, 123, 1-33

71 - LAMBERT J. et TREMOLIERES J.
"Le vin, la morale et les nutritionnistes".
Nouv. Presse méd., 1974, 3, 209-210

72 - LAMOTTE M.
"Alcoolisme: Données cliniques, métaboliques et thérapeutiques actuelles".
Med. int., 1972, 7, 195-218

73 - LANGE ANDERSEN K., SHEPHARD R.J., DENOLIN H., VARNAUSKAS E. et MASIRONI R.
"Les épreuves d'effort: principes fondamentaux".
Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1971.

74 - LAUDAT P.
"Les dyslipemies induites par l'alcool".
Gazette méd. France, 1972, 79, 4491-4494

75 - LEPOIRE E., GELOT M.A., ROYER J., GONAND J.P. et DEBRY G.
"Effet des perfusions intraveineuses d'ethanol sur les constituants lipidiques du serum chez l'Homme".
C.R. Soc. Biol., 1970, 164, 1339-1343.

76 - LEVI L.
"Physical and mental stress reactions during experimental conditions simulating combat".
Försvarsmedicin, 1966, 2, 3-8

77 - LIEBER C.S.
"Ethanol and the liver".
In:Alcoholism: Progress in Research and Treatment, Academic Press, 1973, 63-103

78 - LIEBER C.S.
"Possible role of microsomal changes induced by ethanol intake in the development of Tolerance and Dependance".
In: Alcohol Intoxication and Withdrawal, Plenum Press, 1973, 59-77.

79 - LIEBER C.S., RUBIN E. and DECARLI L.M.
"Effects of ethanol on lipid, uric acid, intermediary, and drug metabolism, including the pathogenesis of the alcoholic fatty liver"
In: The biology of alcoholism, Plenum Press, 1971, Vol. 1, 263-305

80 - LINDROS K.O., VIHMA R. and FORSANDER O.A.
"Utilization and metabolic effects of acetaldehyde and ethanol in the perfused Rat liver".
Biochem. J., 1972, 126, 945-952.

81 - LOSOWSKI M.S., JONES D.P. and DAVIDSON C.S.
"Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism".
Amer. J. Med., 1963, 35, 794-803

82 - MAJCHROWICZ E.
"Effects of ethanol on liver metabolism".
In: Alcohol intoxication and withdrawal-Experimental studies, Plenum Press, 1973, 79-104

83 - MAJCHROWICZ E.
"Alcohol, aldehydes and biogenic amines".
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1973, 215, 84-88

84 - MASQUELIER J.
"L'acool, aliment ou drogue?".
Gazette méd. France, 79, 4467-4470

85 - MAYNARD L.S. and SCHENKER V.J.
"Monoamine oxidase inhibition by ethanol in vitro".
Nature, 1962, 196, 575-576

86 - MINAIRE Y., FOUCHERAND F. et STUDIEVIC C.
"Adaptation du dosage de l'acide lactique par voie enzymatique à l'autoanalyseur".
Symposium Technicon 1965

87 - MINAIRE Y., STUDIEVIC C. et FOUCHERAND F.
"Dosage automatique de l'acide lactique. Possibilités d'utilisation en continu".
Path.-Biol., 1965, 13, 1170-1173.

88 - MOUNIE J., ESCOUSSE A., KLEPPING J. et DIDIER J.P.
"Evolution des acides gras libres plasmatiques au cours de l'exercice musculaire chez le Rat normal et éthyroïdé".
J. Physiol., 1969, 61, 358.

89 - MUSHAHWAR I.K. and KOEPPER R.E.
"Incorporation of label from (1-^{14}C)Ethanol into the glutamate-glutamine pools of Rat Brain in vivo".
Biochem. J., 1972, 126, 467-469

90 - MYRSTEN A.L., POST B. and FRANKENHAEUSER M.
"Catecholamine output during and after acute alcoholic intoxication".
Percept. mot. Skills, 1971, 33, 652-654

91 - OGATA M., MENDELSON J.H., MELLO N.K. and MAJCHROWICZ E.
"Adrenal function and Alcoholism: II. Catecholamines".
Psychosom. Med., 1971; 33, 159-180

92 - PALMBLAD J. et al.
"Stressor exposure and human interferon production".
Reports from the Laboratory for clinical stress research, 1974
N° 35, 1-8.

93 - PERMAN E.S.
"The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla in Man.
Acta physiol. Scand., 1958, 44, 241-247.

94 - PERMAN E.S.
"The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla of the Cat".
Acta physiol. scand., 1960, 48, 323-328.

95 - PERMAN E.S.
"Observations on the Effect of Ethanol on the urinary excretion of Histamine, 5-Hydroxyindoleacetic Acid, catecholamines and 17-Hydroxycorticosteroïds in Man.
Acta physiol. scand, 1961, 51, 62-67.

96 - PERMAN E. S.
"Effect of ethanol and hydratation on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline and on the blood sugar of Rats".
Acta physiol. scand., 1961, 51, 68-74.

97 - PISANO J.J.
"A simple analysis for metanephrine and normetanephrine in urine".
Clin. Chim. Acta, 1960, 5, 406-414.

98 - PISANO J.J., CROUT J.R. and ABRAHAM D.
Clin. Chim. Acta, 1962, 7, 285

99 - PLANQUES J. et ARBUS J.
"Alcool et accidents de la route".
Cah. Sandoz, 1972, 23, 1-78.

100 - POHORECKY L.A.
"Effects of Ethanol on central and peripheral noradrenergic neurons
J. Pharmacol. exp. Ther., 1974, 189, 380-391

101 - RASKIN N.H.
"Alcohol dehydrogenase in Brain: a Toxicologic role?".
Ann. N.Y. Acad. Sci, 1973, 215, 49-53

102 - RASKIN N.H.
"Alcoholism or acetaldehydism?".
New Engl. J. Med., 1975, 292, 422-423

103 - RAWAT A.K.
"Biochemical changes in mitochondria as a mechanism in
metabolic tolerance to ethanol".
In: Alcohol intoxication and withdrawal.Experimental studies,
Plenum Press, 1973, 145-166.

104 - RAWAT A.K. and KURIYAMA K.
"Ethanol oxidation; effect on the redox state of brain in Mouse".
Science, 1972, 176, 1133-1135.

105- REDMOND G.P. and COHEN G.
"Sex difference in acetaldehyde exhalation following ethanol
administration in C 57 BL Mice".
Nature, 1972, 236, 117-119

106 - REIS D.J.
" A possible role of central noradrenergic neurons in
withdrawal states from alcohol".
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1973, 215, 249-252.

107 - RIDGE J.W.
"The metabolism of acetaldehyde by the brain in vivo".
Biochem. J., 1963, 88, 95-100

108 - ROACH M.K., DAVIS D.L., PENNINGTON W. and NORDYKE E.
"Effect of ethanol on the uptake by Rat brain synaptosomes of (^{3}H) DL-norepinephrine, (^{3}H)5-hydroxytryptamine, (^{3}H)GABA and (^{3}H) glutamate".
Life Sci., 1973, 12, 433-441

109 - SARDESAI V.M. and WALT A.J.
"Effect of ethanol on tissue carbohydrate and energy metabolism".
In: Biochemical and clinical aspects of alcohol metabolism, ed. by V.M. Sardesai, Charles C. Thomas, 1969, 117-122

110 - SCHENKER V.J., KISSIN B., MAYNARD L.S. and SCHENKER A.C.
"Adrenal hormones and amine metabolism in alcoholism".
Psychosom. Med., 1966, 28, 564-569.

111 - SCHENKER V.J., KISSIN B., MAYNARD L.S. and SCHENKER A.C.
"The effects of ethanol on amine metabolism in alcoholism".
In: Biochemical factors in alcoholism, Pergamon Press, 1967, 39-52.

112 - SCHWARTZ D.
"Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes".
Ed. médicales Flammarion, 1963

113 - SHEPPARD J.R., ALBERSHEIM P. and MAC CLEARN G.
"Aldehyde dehydrogenase and ethanol preference in Mice".
J. biol. Chem., 1970, 245, 2876-2882.

114 - SMITH A. and GITLOW S.
"Effect of disulfiram and ethanol on the catabolism of norepinephrine in Man".
In: Biochemical factors in alcoholism. Pergamon Press, 1967, 53-59.

115 - STOKES P.E.
"Alcohol-Endocrine interrelationships".
In: The biology of alcoholism. PLenum Press, 1971, Vol. 1, 397-436.

116 - STUDIEVIC C.
"Dosage de l'alcool sanguin".
Nouvelles techniques - Technicon (France).

117 - TABAKOFF B., UNGAR F. and ALIVISATOS S.G.A.
"Addiction to barbiturates and ethanol; possible biochemical mechanisms".
In: Alcohol intoxication and withdrawal-Experimental studies, Plenum Press, 1973, 45-55.

118 - TREMOLIERES J., LOWY R. and GRIFFATON G.
"The metabolic basis of ethanol toxicity".
In: Alcohol Intoxication and Withdrawal, Plenum Press, 1973, 125-143.

119 - TRINDER P.
Ann. clin. Biochem., 1969, 6, 24.

120 - TRUITT E.B.
"A biogenic amine hypothesis for alcohol tolerance".
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1973, 215, 177-182.

121 - VAPAATOLO H. and KARPPANEN H.
"Blood glucose, Serum GOT and tissue catecholamines in Rats after combined ethanol-tranquilizer administration".
Agents and actions, 1970, 1, 206-210.

122 - VELOSO D., PASSONNEAU J.V. and VEECH R.L.
"The effects of intoxicating doses of ethanol upon intermediary metabolism in Rat brain".
J. Neurochem., 1972, 19, 2679-2686.

123 - VELOSO L.B., BOURGEOIS J.M., SZAFARCZYK A. et MACABIES J.
"Influence de l'administration d'ethanol sur la corticostérone plasmatique et l'élimination urinaire des catecholamines".
C.R. Soc. Biol., 1972, 12, 1738.

124 - WALLGREN H.
"Chemistry and pharmacology of ethyl alcohol: Pharmacological data for experimenters".
Actions of alcohol. - Elsevier, 1970, Vol. 1, 35-55

125 - WALLGREN H.
"Metabolic changes induced by ethanol".
In: Actions of alcohol, Elsevier, 1970, Vol. 1, 104-153.

126 - WALLGREN H.
"Effects of alcohol on physiological functions: Endocrine secretion and some related functions".
In: Actions of alcohol. - Elsevier, 1970, Vol. 1, 172-208

127 - WALLGREN H.
"Metabolic and physiological changes after prolonged intake of alcohol".
In: Actions of alcohol, Elsevier, 1970, Vol. 2, 518-618.

128 - WALLGREN H.
"Chronic effects of alcohol and clinical aspects - Conclusions".
In: Actions of Alcohol, Elsevier, 1970, Vol. 2, 804-822.

129 - WALLGREN H.
"Neurochemical aspects of tolerance to and dependence on ethanol".
In: Alcohol intoxication and withdrawal-Experimental studies, Plenum Press, 1973, 15-31

130 - WALSH M.J.
"The biochemical aspects of alcoholism".
In: Alcoholism; Progress in Research and Treatement, Academic Press, 1973, 43-61

131 - WALSH M.J.
"Biogenesis of biologically active alkaloïds from amines by alcohol and acetaldehyde".
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1973, 215, 98-110

132 - VON WARTBURG J.P.
"The metabolism of alcohol in normals and alcoholics: Enzymes".
In: The Biology of alcholism, Plenum Press, 1971, Vol. 1, 63-102

133 - VON WARTBURG J.P., BERLI W. und AEBI H.
"Der Einfluss langdauernder Äthylalkoholbelastung auf die Katecholaminausscheidung in Harn der Ratte"
Hel. med. Acta, 1961, 28, 89-98

134 - ZUSPAN F.P. and COOLEY M.A.
"Semi-automated fluorometric trihydroxyindole method for determining Epinephrine (E) and Norepinephrine (NE)".
Adv. automated Analysis, 1969, 1, 351-354.

La réalisation de ce travail a bénéficié du concours financier de l'I.N.S.E.R.M. au titre du C.R.A.T. N° 72-1-500-13.